

TESE DE DOUTORAMENTO

**Estudio de la glucosa intersticial en
población no diabética: valores de
referencia y su variabilidad en relación
con los estilos de vida y la edad**

Pablo Díaz Vidal

ESCOLA DE DOUTORAMENTO INTERNACIONAL

PROGRAMA DE DOUTORAMENTO EN MEDICINA CLÍNICA

SANTIAGO DE COMPOSTELA

Año 2018



DECLARACIÓN DO AUTOR DA TESE

Estudio de la glucosa intersticial en población no diabética: valores de referencia y su variabilidad en relación con los estilos de vida y la edad.

D. Pablo Díaz Vidal

Presento a miña tese, seguindo o procedemento axeitado ao Regulamento, e declaro que:

- 1) A tese abarca os resultados da elaboración do meu traballo.
- 2) De selo caso, na tese faise referencia ás colaboracións que tivo este traballo.
- 3) A tese é a versión definitiva presentada para a súa defensa e coincide coa versión enviada en formato electrónico.
- 4) Confirmo que a tese non incorre en ningún tipo de plaxio doutros autores nin de traballos presentados por min para a obtención doutros títulos.

En Santiago de Compostela, 28 de Outubro de 2018

Asdo. Pablo Díaz Vidal



AUTORIZACIÓN DO DIRECTOR / TITOR DA TESE

Estudio de la glucosa intersticial en población no diabética: valores de referencia y su variabilidad en relación con los estilos de vida y la edad.

D. Arturo González Quintela
D. Francisco Gude Sampedro
D. José Manuel García López

INFORMAN:

Que a presente tese, correspóndese co traballo realizado por D. Pablo Díaz Vidal, baixo a miña dirección, e autorizo a súa presentación, considerando que reúne os requisitos esixidos no Regulamento de Estudos de Doutoramento da USC, e que como director desta non incorre nas causas de abstención establecidas na Lei 40/2015.

En Santiago de Compostela, 28 de Outubro de 2018

Asdo. Arturo González Quintela

Asdo. Francisco Gude Sampedro

Asdo. José Manuel García López



Agradecimientos

“Nadie puede silbar una sinfonía. Se necesita una orquesta para tocarla”.

Esta cita de Halford E. Luccock es especialmente representativa de lo que ha significado para mi realizar esta tesis doctoral. Por ello, no quiero pasar por alto la oportunidad de expresar mi más sincera gratitud a todas aquellas personas que de una u otra forma han colaborado en ella. Especialmente quisiera tener unas palabras de agradecimiento para el Dr. Francisco Gude Sampedro, por haberme brindado la oportunidad de realizar este trabajo y por guiarme durante la elaboración del mismo y para los doctores Jose Manuel García López y Arturo González Quintela, cuya supervisión e inestimables consejos fueron fundamentales durante todo el camino. Por último, pero no por ello menos importante, dar las gracias a Manuela, Marcos y María, por su ayuda y disponibilidad durante estos 5 años de trabajo. Esta tesis también es vuestra.





Dedicatoria

A mis padres, a Diego y a Laura.

A Fina, a Sara, a Noa y al resto de mi familia.

También a los que ya no estáis.

Sin vosotros no sería lo que soy.

A Helena, por fin tu madre tendrá un yerno doctor.

A Gabi y a Carlota, por hacerme sentir vuestro aprecio a pesar de no poder dedicaros todo el tiempo que me gustaría.

A Vis, porque la gente rara vez tiene éxito si no se divierte con lo que hace.





Conflicto de interés

El doctorando, Pablo Díaz Vidal, declara no tener ningún conflicto de interés en relación con esta tesis doctoral.





- ADA: American Diabetes Association
- ADRR: Average Daily Risk Range
- AUC: Area Under Curve
- BG: Blood Glucose
- CGM: Continuous Glucose Monitoring
- CGMS: Continuous Glucose Monitoring System
- CONGA: Continuous Overlapping Net Glycemic Action
- CV: Coeficiente de variación
- DCCT: Diabetes Control and Complications Trial
- DE: Desviación estándar (como parámetro matemático)
- DM: Diabetes Mellitus
- ECG: Electrocardiograma
- FDA: Food and Drug Administration
- FID: Federación Internacional de Diabetes
- GAMLSS: Generalized Additive Models for Location Scale and Shape
- GRADE: Glycaemic Risk Assessment Diabetes Equation
- HbA1c: Hemoglobina glicosilada
- HBGI: High Blood Glucose Index
- IMC: Índice de masa corporal
- IPAQ: International Physical Activity Questionnaire
- ITB: Índice tobillo-brazo
- LBGI: Low Blood Glucose Index
- LI: Lability Index
- Log: Logaritmo
- MAG: Mean Absolute Glucose
- MAGE: Mean Amplitude of Glycemic Excursions
- MARD: Mean Absolute Relative Difference
- MBG: Mean Blood Glucose
- MET: Metabolic Equivalent of Task
- MODD: Mean Of Daily Differences
- Q: cuartil
- ROS: Reactive Oxygen Species
- SD: Standard deviation (como índice de variabilidad glucémica)
- SED: Sociedad Española de Diabetes
- SMBG: Self Monitoring of Blood Glucose
- T: Tiempo
- USB: Universal Serial Bus
- VG: Variabilidad glucémica
- WHO: World Health Organization

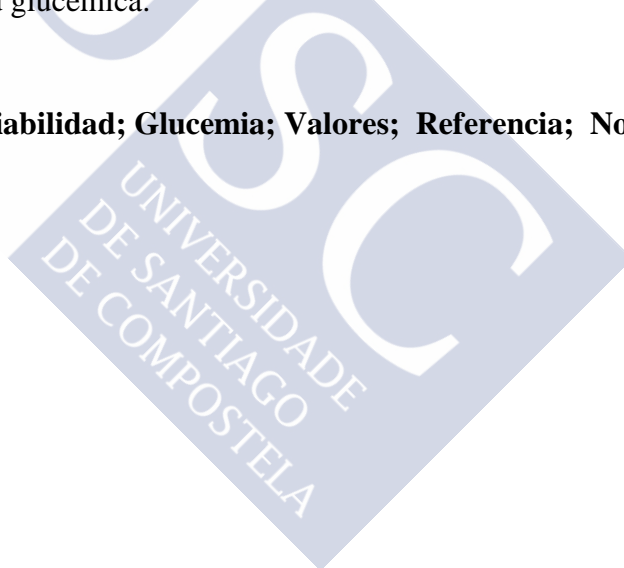


Resumen

Se define la variabilidad glucémica como las oscilaciones que se producen a lo largo del tiempo en los niveles de glucosa sanguíneos. La constatación de que alteraciones en los niveles de variabilidad podrían tener consecuencias para la salud de los individuos hace necesario el establecimiento de unos valores de referencia que ayuden a los profesionales implicados en el control glucémico a la hora de detectar desviaciones de la normalidad y de fijar objetivos terapéuticos. Asimismo, es preciso conocer de que maneras se puede cuantificar la variabilidad glucémica y en que medida las características sociodemográficas de los individuos o sus hábitos de vida tienen influencia sobre los valores de la misma.

Con ese objetivo, en este trabajo, se han obtenido mediante el uso de dispositivos de monitorización continua de la glucosa intersticial los perfiles glucémicos de 430 individuos normoglucémicos; calculando, de manera individual para cada perfil obtenido, los índices de variabilidad glucémica más utilizados en la literatura científica. Posteriormente, a partir de los valores encontrados, se han estimado los valores de referencia para cada uno de los diferentes índices calculados; estudiando asimismo, el grado de correlación existente entre los distintos índices y la influencia que los distintos estilos de vida, el sexo o la edad pudiesen tener sobre los valores de variabilidad glucémica.

Palabras clave: Variabilidad; Glucemia; Valores; Referencia; Normoglucemia.



Resumo

Defínese a variabilidade glicémica coma as oscilacións que se producen ó longo do tempo nos niveis de glicosa sanguíneos. A constatación de que alteracións nos niveis de variabilidade poderían ter consecuencias para a saúde dos individuos fai necesario o establecemento duns valores de referencia que axuden aos profesionais implicados no control glicémico á hora de detectar desviacións da normalidade e de fixar obxectivos terapéuticos. Así mesmo, é preciso coñecer de que maneiras se pode cuantificar a variabilidade glicémica e en que medida as características sociodemográficas dos individuos ou os seus hábitos de vida teñen influencia sobre os valores da mesma.

Con ese obxectivo, neste traballo, obtivéronse mediante o uso de dispositivos de monitoraxe continua da glicosa intersticial os perfís glicémicos de 430 individuos normoglicémicos; calculando, de maneira individual para cada perfil obtido, os índices de variabilidade glicémica máis utilizados na literatura científica. Posteriormente, a partir dos valores atopados, estimáronse os valores de referencia para cada un dos diferentes índices calculados; estudando así mesmo, o grao de correlación existente entre os distintos índices e a influencia que os distintos estilos de vida, o sexo ou a idade puidesen ter sobre os valores de variabilidade glicémica.

Palabras chave: Variabilidade; Glicemia; Valores; Referencia; Normoglicemia.

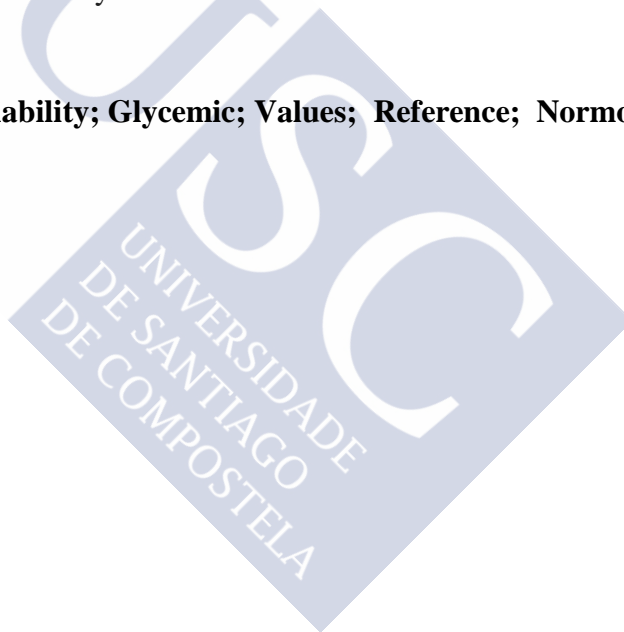


Abstract

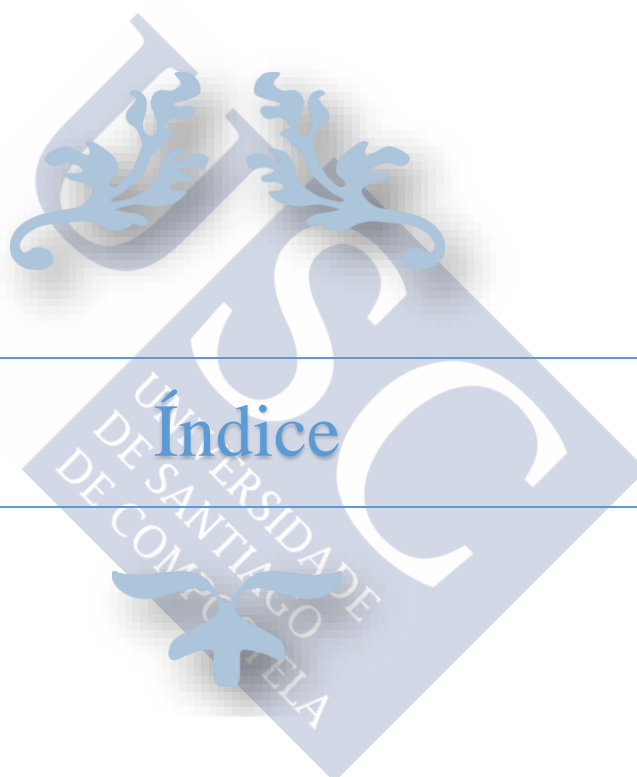
Glycemic variability is defined as the fluctuations that occur in blood glucose levels over time. Recent studies conclude that alterations in levels of glycemic variability can have consequences for the health of the population. This finding makes necessary the establishment of reference values that help healthcare professionals to detect deviations from normality and to fix therapeutic objectives. Likewise, it is necessary to know how to quantify the glycemic variability and to what extent the sociodemographic characteristics of the individuals or their lifestyles influence these values.

For this purpose, in this study, the glycemic profiles of 430 normoglycemic subjects have been collected through the use of continuous glucose monitoring systems. For each of the glucose profiles obtained, the glycemic variability indexes most used in the scientific literature were calculated. Subsequently, based on the found values, the reference values for each of the glycemic variability indexes calculated have been estimated; also studying the degree of correlation between the different indexes and the influence that different lifestyles, sex or age could have on glycemic variability levels.

Keywords: Variability; Glycemic; Values; Reference; Normoglycemic.







Índice



INTRODUCCIÓN	Pág. 1
1. VARIABILIDAD GLUCÉMICA	Pág. 3
1.1. Definición	Pág. 3
1.1.1. Mecanismos reguladores de la glucemia	Pág. 4
1.2. Datos utilizados para determinar la variabilidad glucémica	Pág. 7
1.2.1. Determinación de la glucemia capilar	Pág. 7
1.2.1.1. Dispositivos utilizados para la determinación de la glucemia capilar	Pág. 7
1.2.1. Monitorización continua de la glucosa	Pág. 9
1.2.2.1. Dispositivos utilizados para la monitorización continua de la glucosa	Pág. 9
1.2.2.1.1. En base a la información generada	Pág. 10
1.2.2.1.1. En base a su mecanismo de acción	Pág. 12
1.3. Parámetros utilizados para cuantificar la variabilidad glucémica	Pág. 13
1.3.1. SD	Pág. 14
1.3.2. CV	Pág. 14
1.3.3. IQR	Pág. 15
1.3.4. AUC	Pág. 15
1.3.5. M-Value	Pág. 16
1.3.6. J-Index	Pág. 17
1.3.7. MAGE	Pág. 18
1.3.8. MAG	Pág. 19
1.3.9. LI	Pág. 19
1.3.10. CONGA	Pág. 20
1.3.11. MODD	Pág. 20
1.3.12. GRADE	Pág. 21
1.3.13. LBGI y HBGI	Pág. 23
1.3.14. ADRR	Pág. 24
1.4. Variabilidad glucémica y sus efectos deletéreos	Pág. 25
1.4.1. Desregulación de la glucosa y su efecto sobre el organismo	Pág. 25
1.4.2. Cuantificación del stress oxidativo	Pág. 25

1.4.3. Variabilidad glucémica y stress oxidativo	Pág. 26
1.5. Variabilidad glucémica y su relación con alteraciones del estado de salud	Pág. 27
1.5.1. Variabilidad glucémica y su relación con patologías macrovasculares	Pág. 28
1.5.2. Variabilidad glucémica y su relación con patologías microvasculares	Pág. 28
1.5.3. Variabilidad glucémica y su relación con episodios de hipoglucemia	Pág. 29
1.5.4. Variabilidad glucémica y su relación con la calidad de vida	Pág. 29
1.5.5. Variabilidad glucémica y su relación con la mortalidad	Pág. 29
1.6. Variabilidad glucémica y su relación con hábitos de vida	Pág. 30
1.6.1. Dieta	Pág. 30
1.6.2. Actividad física	Pág. 31
1.6.3. Consumo de tabaco y alcohol	Pág. 31
1.7. Valores de referencia de variabilidad glucémica. Estado actual del tema	Pág. 32
OBJETIVOS	Pág. 33
JUSTIFICACIÓN	Pág. 37
MATERIAL Y MÉTODOS	Pág. 41
1. MARCO DEL ESTUDIO	Pág. 43
1.1. Localización geográfico-temporal	Pág. 43
1.2. Diseño, estructura y financiación	Pág. 44
1.3. Aspectos éticos y consentimiento informado	Pág. 45
2. SELECCIÓN DE LA MUESTRA	Pág. 45
3. PROTOCOLO DEL ESTUDIO	Pág. 47
3.1. Elaboración de la historia clínica	Pág. 49
3.2. Extracción de muestras biológicas	Pág. 49
3.3. Obtención de medidas antropométricas	Pág. 49
3.4. Evaluación del consumo de alcohol y tabaco	Pág. 49
3.5. Evaluación de la actividad física	Pág. 50
3.5.1 Actividad física baja	Pág. 51

3.5.2. Actividad física moderada	Pág. 51
3.5.3 Actividad física intensa	Pág. 51
3.6. Monitorización continua de la glucosa intersticial	Pág. 51
3.6.1. Inserción del sensor y conexión del dispositivo	Pág. 52
3.6.2. Calibración del sensor	Pág. 53
3.6.3. Retirada del dispositivo y descarga de los datos	Pág. 53
3.6.4. Evaluación de la dieta	Pág. 54
3.6.5 Parámetro utilizado para evaluar la precisión de la CGM	Pág. 55
4. ANÁLISIS DE LOS DATOS	Pág. 56
4.1 Análisis estadístico	Pág. 56
4.2 Medidas de variabilidad glucémica utilizadas	Pág. 56
4.3. Evaluación del status glucémico	Pág. 57
RESULTADOS	Pág. 59
1. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA Y LA MONITORIZACIÓN	Pág. 61
2. ÍNDICES DE VARIABILIDAD GLUCÉMICA	Pág. 65
2.1. SD	Pág. 66
2.1.1. Descripción de SD acorde al status glucémico	Pág. 66
2.1.2. Descripción de SD en los sujetos normoglucémicos de la muestra	Pág. 67
2.1.3. Análisis multivariante de SD en los sujetos normoglucémicos de la muestra	Pág. 68
2.1.4. Valores de referencia de SD percentilados por edades	Pág. 69
2.2. CV	Pág. 70
2.2.1. Descripción de CV acorde al status glucémico	Pág. 70
2.2.2. Descripción de CV en los sujetos normoglucémicos de la muestra	Pág. 71
2.2.3. Análisis multivariante de CV en los sujetos normoglucémicos de la muestra	Pág. 72
2.2.4. Valores de referencia de CV percentilados por edades	Pág. 73
2.3. IQR	Pág. 74
2.3.1. Descripción de IQR acorde al status glucémico	Pág. 74

2.3.2. Descripción de IQR en los sujetos normoglucémicos de la muestra	Pág. 75
2.3.3. Análisis multivariante de IQR en los sujetos normoglucémicos de la muestra	Pág. 76
2.3.4. Valores de referencia de IQR percentilados por edades	Pág. 77
2.4. AUC	Pág. 78
2.4.1. Descripción de AUC acorde al status glucémico	Pág. 78
2.4.2. Descripción de AUC en los sujetos normoglucémicos de la muestra	Pág. 79
2.4.3. Análisis multivariante de AUC en los sujetos normoglucémicos de la muestra	Pág. 80
2.4.4. Valores de referencia de AUC percentilados por edades	Pág. 81
2.5. M-Value	Pág. 82
2.5.1. Descripción de M-Value acorde al status glucémico	Pág. 82
2.5.2. Descripción de M-Value en los sujetos normoglucémicos de la muestra	Pág. 83
2.5.3. Análisis multivariante de M-Value en los sujetos normoglucémicos de la muestra	Pág. 84
2.5.4. Valores de referencia de M-Value percentilados por edades	Pág. 85
2.6. J-Index	Pág. 86
2.6.1. Descripción de J-Index acorde al status glucémico	Pág. 86
2.6.2. Descripción de J-Index en los sujetos normoglucémicos de la muestra	Pág. 87
2.6.3. Análisis multivariante de J-Index en los sujetos normoglucémicos de la muestra	Pág. 88
2.6.4. Valores de referencia de J-Index percentilados por edades	Pág. 89
2.7. MAGE	Pág. 90
2.7.1. Descripción de MAGE acorde al status glucémico	Pág. 90
2.7.2. Descripción de MAGE en los sujetos normoglucémicos de la muestra	Pág. 91
2.7.3. Análisis multivariante de MAGE en los sujetos normoglucémicos de la muestra	Pág. 92
2.7.4. Valores de referencia de MAGE percentilados por edades	Pág. 93
2.8. MAG	Pág. 94

2.8.1. Descripción de MAG acorde al status glucémico	Pág. 94
2.8.2. Descripción de MAG en los sujetos normoglucémicos de la muestra	Pág. 95
2.8.3. Análisis multivariante de MAG en los sujetos normoglucémicos de la muestra	Pág. 96
2.8.4. Valores de referencia de MAG percentilados por edades	Pág. 97
2.9. ADRR	Pág. 98
2.9.1. Descripción de ADRR acorde al status glucémico	Pág. 98
2.9.2. Descripción de ADRR en los sujetos normoglucémicos de la muestra	Pág. 99
2.9.3. Análisis multivariante de ADRR en los sujetos normoglucémicos de la muestra	Pág. 100
2.9.4. Valores de referencia de ADRR percentilados por edades	Pág. 101
2.10. GRADE	Pág. 102
2.10.1. Descripción de GRADE acorde al status glucémico	Pág. 102
2.10.2. Descripción de GRADE en los sujetos normoglucémicos de la muestra	Pág. 103
2.10.3. Análisis multivariante de GRADE en los sujetos normoglucémicos de la muestra	Pág. 104
2.10.4. Valores de referencia de GRADE percentilados por edades	Pág. 105
2.11. MODD	Pág. 106
2.11.1. Descripción de MODD acorde al status glucémico	Pág. 106
2.11.2. Descripción de MODD en los sujetos normoglucémicos de la muestra	Pág. 107
2.11.3. Análisis multivariante de MODD en los sujetos normoglucémicos de la muestra	Pág. 108
2.11.4. Valores de referencia de MODD percentilados por edades	Pág. 109
2.12. CONGA	Pág. 110
2.12.1. Descripción de CONGA acorde al status glucémico	Pág. 110
2.12.2. Descripción de CONGA en los sujetos normoglucémicos de la muestra	Pág. 111
2.12.3. Análisis multivariante de CONGA en los sujetos normoglucémicos de la muestra	Pág. 112
2.12.4. Valores de referencia de CONGA percentilados por edades	Pág. 113

2.13. LI	Pág. 114
2.13.1. Descripción de LI acorde al status glucémico	Pág. 114
2.13.2. Descripción de LI en los sujetos normoglucémicos de la muestra	Pág. 115
2.13.3. Análisis multivariante de LI en los sujetos normoglucémicos de la muestra	Pág. 116
2.13.4. Valores de referencia de LI percentilados por edades	Pág. 117
3. CORRELACIÓN ENTRE LOS DISTINTOS ÍNDICES DE VARIABILIDAD GLUCÉMICA	Pág. 118
DISCUSIÓN	Pág. 119
1. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS	Pág. 121
1.1. Valores de referencia de la variabilidad glucémica	Pág. 121
1.2. Variabilidad glucémica y variables relacionadas	Pág. 125
1.3. Correlación entre los distintos índices de variabilidad glucémica	Pág. 129
2. DISCUSIÓN DEL MÉTODO	Pág. 130
CONCLUSIONES	Pág. 133
BIBLIOGRAFÍA	Pág. 137
ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS	Pág. 165
ANEXOS	Pág. 173



Introducción



1. Variabilidad glucémica

1.1 DEFINICIÓN

La variabilidad glucémica (VG) es un fenómeno fisiológico definido como las fluctuaciones u oscilaciones que se producen a lo largo del tiempo en los niveles de glucosa sanguíneos. Dentro de estas oscilaciones se incluyen los aumentos de glucemia postprandiales, los periodos de hipo e hiperglucemia y, en general, cualquier variación en los niveles de glucosa en sangre, ya sea dentro de un mismo día o en días diferentes (Suh S, 2015).

El concepto de VG es frecuentemente nombrado en el contexto de alteraciones del estado de salud o del status glucémico. Sin embargo, la VG representa un papel fundamental en el control de las diferentes funciones corporales y las diferentes concentraciones de glucemia son un requisito indispensable para el correcto funcionamiento del sistema como conjunto. Aunque, si bien una moderada VG es observada en individuos catalogados como “sanos”, su rango aumenta al referirnos a personas con Diabetes Mellitus (DM) o con algún trastorno relacionado con el metabolismo de los hidratos de carbono (Frontoni S et al, 2013).

La VG puede ser descrita como variabilidad intradía, centrándose en las diferencias entre los valores glucémicos pre y postprandiales durante un periodo de 24 horas, o como variabilidad entre días, reflejando las diferencias en la regulación de la glucosa observadas en días diferentes (Tylee TS et al, 2012).

Sujetos con valores medios de glucosa similares pueden tener perfiles glucémicos diarios marcadamente diferentes, con diferencias en la frecuencia y amplitud de las excursiones glucémicas (Siegelar SE, 2011).

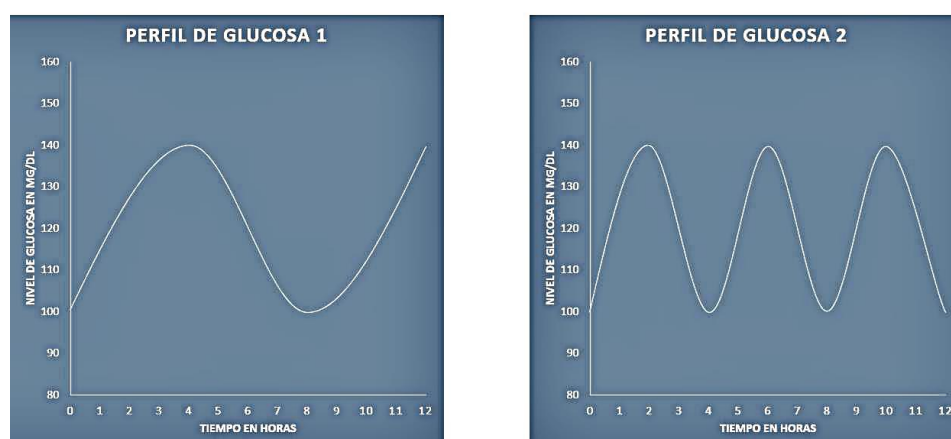


Figura 1. Perfiles glucémicos diferentes con misma media de glucosa. Elaboración propia

El concepto de VG adquiere mayor notoriedad tras la constatación, a partir de los resultados del Diabetes Control and Complications Trial (DCCT), de que la hemoglobina glicosilada (HbA1c) no puede determinar de manera independiente y fiable el riesgo total de desarrollar complicaciones asociadas a la diabetes (Group TDC and CTR, 1995).

El DCCT estudió en pacientes con diabetes tipo 1 el efecto de un tratamiento intensivo frente a la terapia de insulina convencional en el desarrollo y progresión de complicaciones microvasculares. Los resultados iniciales mostraron una reducción relativa del riesgo del 50% en retinopatía, nefropatía y neuropatía en el grupo que recibió el tratamiento intensivo, el cual podría ser ampliamente atribuido a las mejoras conseguidas en los niveles de HbA1c. Sin embargo, cuando pacientes pertenecientes a distintos grupos de tratamiento pero iguales niveles de HbA1c eran comparados, aquellos pertenecientes al grupo convencional tenían un mayor porcentaje de complicaciones, sugiriendo que otros factores más allá del nivel medio de glucemia contribuían al riesgo de aparición de las mismas (Group TDC and CTR, 1995). Hirsch et al, en 2005 hipotetizaron que este cambio en el riesgo de desarrollar retinopatía entre los participantes del DCCT podía ser debido a la mayor variabilidad glucémica presente en los pacientes pertenecientes al brazo tradicional, los cuales recibieron una menor cantidad de inyecciones de insulina (Hirsch IB et al, 2005).

Un reanálisis posterior de los datos obtenidos en el DCCT encontró que esta premisa era errónea, hallando que el 96% del efecto observado en el grupo que recibía el tratamiento intensivo se debía en efecto a la HbA1c. Sin embargo, los autores concluyeron que la exposición glucémica total, que engloba la HbA1c y la duración de la diabetes solo podía explicar el 11% de las diferencias en el desarrollo de retinopatía para la cohorte entera. Por lo tanto, factores diferentes al nivel medio de glucosa, como puede ser la variabilidad glucémica, debían estar involucrados en el desarrollo de complicaciones asociadas a la diabetes (Lachin JM et al, 2008).

1.1.1 Mecanismos reguladores de la glucemia

La glucosa alcanza el torrente sanguíneo a través de diversos mecanismos, mayoritariamente a través del intestino tras la digestión de los alimentos, pero en condiciones de ayuno también puede ser liberada por el hígado, donde se almacena en forma de glucógeno, y en menor parte por los riñones (Guerra S, 2012).

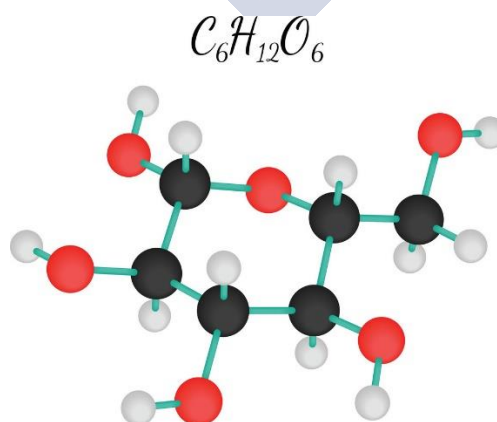


Figura 2. Molécula de glucosa. Adaptada de <https://www.vectorstock.com/royalty-free-vector/c6h12o6-glucose-molecule-vector-8145842>.

En individuos sanos los niveles de glucosa en ayunas se encuentran comprendidos entre 70 mg/dl y 110 mg/dl. Después de una ingesta de glucosa de 1 gr por kg de peso del individuo, estos valores ascienden hasta los 120-140 mg/dl, retornando a los valores iniciales transcurridas dos horas tras la ingesta. Factores exógenos como las características de la dieta, la edad, el grado de sedentarismo o los distintos hábitos de vida pueden incrementar o disminuir estos valores (García Jaramillo MA, 2011).

El metabolismo de la glucosa es regulado principalmente por dos hormonas: la insulina y el glucagón, cuya secreción es regulada en función de los niveles de glucosa plasmáticos. La insulina es secretada por las células β de los islotes de Langerhans situados en el páncreas ante niveles de glucosa elevados y actúa facilitando la absorción y utilización de ésta por los tejidos y suprimiendo su producción hepática. Complementariamente, el glucagón, secretado por las células α de los islotes pancreáticos cuando los niveles de glucosa disminuyen, actúa estimulando la conversión de glucógeno en glucosa, permitiendo mantener los niveles de glucosa dentro de los rangos de normalidad (García Jaramillo MA, 2011).

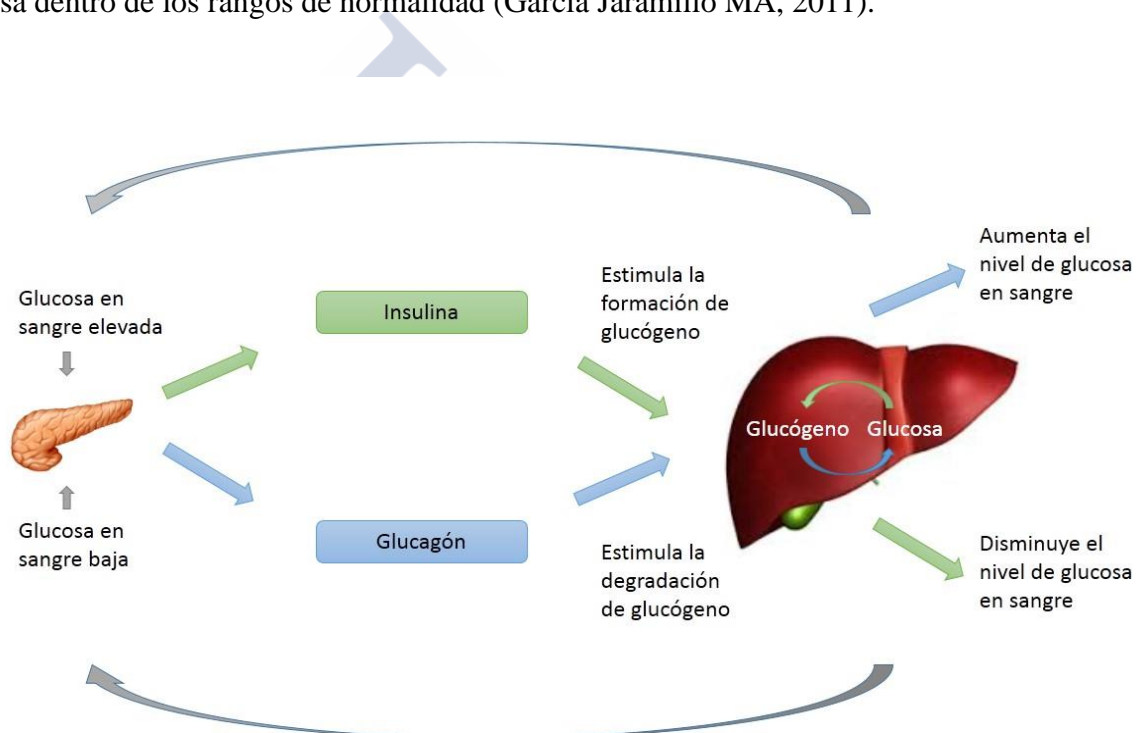


Figura 3. Mecanismo de regulación de la glucosa. Elaboración propia

Cuando se produce un fallo en el sistema regulador de la glucosa, el cuerpo humano no es capaz de mantener ésta dentro de los márgenes considerados seguros y aparecerán dos entidades clínicas diferenciadas: los estados de hipoglucemia, caracterizados por niveles de glucosa plasmáticos por debajo del rango normal, y los estados de hiperglucemia, caracterizados por niveles de glucosa plasmáticos por encima de dicho rango.

Sin duda, el trastorno más importante derivado de esta alteración de los mecanismos reguladores es la Diabetes Mellitus, definida por la WHO como “un desorden metabólico, que debido a la falta de acción de la insulina, cursa con alteración del metabolismo de los hidratos de carbono, las proteínas y las grasas, ya sea por un defecto en la secreción de esta hormona

(DM tipo1), por una mayor resistencia en los tejidos a la misma (DM tipo2) o por la suma de ambos mecanismos”(WHO, 1998).

La importancia de este trastorno se fundamenta en su gravedad clínica y en su magnitud.

Desde el punto de vista clínico, la DM tiene como principal característica el cursar con un estado de hiperglucemia crónica. Esta hiperglucemia mantenida induce a largo plazo el desarrollo de numerosas complicaciones, entre las que se incluyen: el desarrollo de retinopatía, con la potencial pérdida de visión asociada; daños a nivel renal, que pueden conducir a una insuficiencia renal crónica; neuropatía periférica, con el consecuente riesgo de úlceras y amputaciones; y una mayor incidencia de aterosclerosis, asociada de manera directa a un mayor riesgo de sufrir patologías cardiovasculares y/o cerebrovasculares (ADA, 2014).

Desde el punto de vista de la salud pública la DM constituye un importante problema a nivel mundial debido a su elevada prevalencia, a la pérdida de calidad de vida que supone y al gasto económico que acarrea, no sólo debido a los recursos sanitarios implicados en su tratamiento, sino debido al alto grado de incapacidad que genera. En España los datos más recientes de prevalencia hacen referencia a la DM tipo 2 y sitúan el porcentaje de población afecta de la enfermedad en un 13,8% de la población total mayor de 18 años española (Soriguer F, et al. 2012). A nivel global, los cálculos más recientes de la Federación Internacional de Diabetes (FID) estiman que el 8,8% de los adultos (425 millones de personas) tienen algún tipo de diabetes, y el número de personas con la enfermedad se incrementará a más de 628 millones en menos de 30 años. Además, la alta prevalencia en la actualidad de diabetes no diagnosticada augura para un futuro cercano el desarrollo por parte de una parte de la población de complicaciones de las que no son en absoluto conscientes (IDF Diabetes Atlas, 2017).

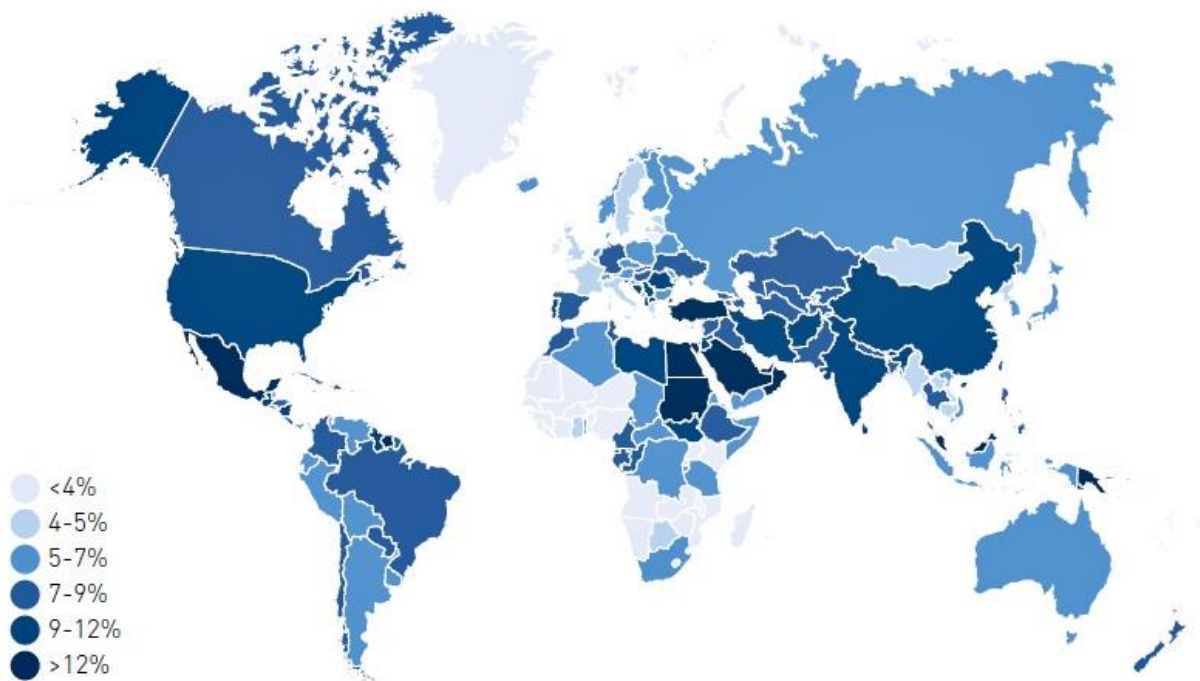


Figura 4. Prevalencia estimada de DM en el mundo por áreas geográficas ajustada por edad. IDF Diabetes Atlas, 8th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2017. <http://www.diabetesatlas.org>

1.2 DATOS UTILIZADOS PARA DETERMINAR LA VARIABILIDAD GLUCÉMICA

Fundamentalmente, los datos necesarios para el cálculo de la VG se han obtenido a partir de dos técnicas: la determinación de la glucemia capilar y la monitorización continua de la glucosa intersticial. No obstante, una nueva forma de medición, la monitorización flash de la glucosa está despertando el interés de clínicos y pacientes, si bien los datos disponibles sobre su fiabilidad y sobre la conveniencia de su uso son todavía escasos.

1.2.1 Determinación de la glucemia capilar

La medición de la glucemia capilar informa sobre los valores de glucosa en sangre de los sujetos a estudio en un momento dado, permitiendo diferenciar así los valores de glucemia en ayunas, los valores preprandiales y los postprandiales; identificar y cuantificar los estados de hiperglucemia e hipoglucemia; y proporciona una información instantánea sobre el efecto de los nutrientes, la actividad física y la medicación sobre el control glucémico (Boutati EI et al, 2009; Heineman L, 2008). La medición de la glucemia capilar, por tanto, permite con su determinación la elaboración de unos perfiles de glucosa diarios.

Hasta la aparición de los dispositivos de monitorización continua de la glucosa (CGM), la variabilidad glucémica era calculada con los datos provenientes de perfiles elaborados a partir de 7 controles de glucemia capilar. Este método, si bien hacía factible su uso en la práctica diaria presentaba el problema de su menor precisión, pues al tratarse de sólo 7 controles al día, ciertos picos o valores mínimos de glucemia pasarían siempre inadvertidos simplemente por ocurrir entre dos medidas (Siegelar SE et al, 2010).

Es importante destacar que a pesar de la validez de utilizar repetidas determinaciones de la glucemia capilar para elaborar perfiles glucémicos, éstos presentan la limitación de depender del número de controles que un paciente, razonablemente, pueda efectuar al día y del número de días que esté dispuesto a llevarlos a cabo (Fiallo-Schrager R, 2005).

1.2.1.1 Dispositivos utilizados para la determinación de la glucemia capilar

Los dispositivos utilizados para la medición de la glucemia capilar reciben el nombre de medidores de glucosa o glucómetros. Estos dispositivos se usan conjuntamente con unas tiras reactivas, que deben ser introducidas en el glucómetro, y con unas lancetas de punción, destinadas a atravesar la piel para conseguir una pequeña muestra de sangre capilar (0,3-10 μ L) destinada a ponerse en contacto con la tira reactiva insertada en el glucómetro.

En los años 70 aparecieron los primeros medidores de glucosa capilar, los cuales, mediante pequeños sistemas ópticos (fotómetros de reflectancia) permitían la medida electrónica de la intensidad de color de las tiras reactivas. El fundamento de esta tecnología es el siguiente: la glucosa reacciona con un catalizador, una enzima presente en la tira reactiva, lo que produce una sustancia coloreada; una fuente emite un haz de luz con una determinada longitud de onda hacia la tira reactiva; la sustancia coloreada absorbe la luz en esa longitud de onda; finalmente, un detector captura la luz reflejada, la convierte en una señal eléctrica y traduce la señal en su correspondiente concentración de glucosa. Dichos dispositivos eran pesados, costosos y no estaban disponibles para todos los pacientes (Clarke SF et al, 2012).

En 1981 Genetics International desarrolló la tecnología del biosensor, basada en la medición de la cantidad de electrones generados en la reacción enzimática de ciertas sustancias electroactivas con la glucosa de la sangre (medidores amperométricos). Esta cantidad de electrones generados modifican el campo eléctrico, y dicha modificación se traduce en una determinada concentración de glucosa. Hoy día, cada casa comercial que fabrica esta tecnología ha desarrollado distintas especies electroquímicas, distintos complejos enzima-mediador, de manera que se optimicen al máximo los tiempos de respuesta y el volumen de muestra, a la vez que se mantienen las características técnicas de precisión y exactitud requeridas (Parramon M et al, 2004).

En la actualidad conviven en el mercado mundial medidores amperométricos y colorimétricos. Han ido evolucionando hasta alcanzar un tamaño y peso reducidos, a la par que incorporan una gran pantalla que permite la correcta lectura de los valores de glucosa por parte de la población más envejecida. El tiempo de espera para obtener el resultado de la glucemia es inferior a 1 minuto, y en la mayoría de dispositivos es de 5-6 segundos. El glucómetro facilita el valor de la glucemia en mg/dl o mmol/L, aunque en España la unidad utilizada con más frecuencia es mg/dl (Vidal M et al, 2010). En la elección de uno u otro dispositivo intervienen múltiples factores, entre los que se encuentran sus características técnicas, como el número de memorias, el volumen de la muestra, el tiempo de reacción, el rango de medición, la exactitud y la precisión.

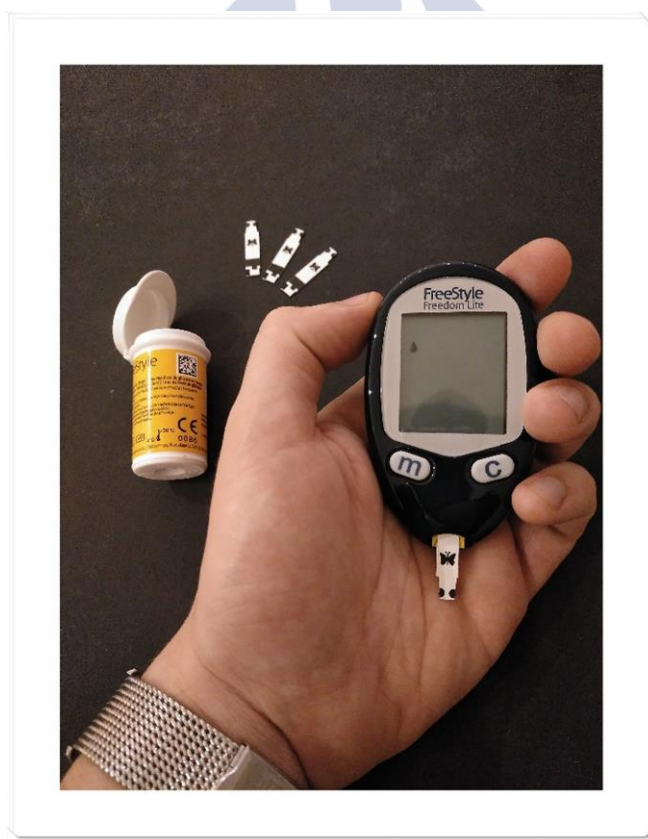


Figura 5. Glucómetro y tiras reactivas.

1.2.2 Monitorización continua de la glucosa.

Los primeros antecedentes relevantes de monitorización continua de glucosa (CGM) datan de principios de los años 70, aunque no fue hasta 1999 cuando la FDA (Food and Drug Administration) aprobó el uso del CGMS® (Continuos Glucose Monitoring System), el primer sistema comercial de CGM (Klonoff DC, 1999).

La monitorización continua de la glucosa no sólo aporta información sobre los niveles de glucemia, también proporciona datos sobre la dirección, la magnitud, la duración y la frecuencia de las fluctuaciones en éstos. La CGM proporciona, por tanto, una información completa sobre la variación de los niveles de glucosa a lo largo del día y facilita la toma de decisiones terapéuticas en el paciente diabético al mostrar de manera detallada la influencia de los distintos componentes del plan de cuidados en los patrones glucémicos. Comparada con la monitorización de la glucemia convencional, basada en 3 o 4 mediciones de glucemia capilar al día, la CGM proporciona una información más amplia y detallada de las tendencias glucémicas, ayudando a identificar y prevenir episodios de hipo e hiperglucemia, los cuales provocan un impacto inmediato en la función física y mental (Klonoff DC et al, 2011).

La monitorización continua de la glucosa ofrece la posibilidad de expresar la frecuencia y la gravedad de los episodios hipoglucémicos mucho más claramente que la determinación intermitente de los valores de glucosa capilar. Los niveles de glucosa medios y los patrones glucémicos diarios pueden cambiar rápidamente ante la instauración de un nuevo tratamiento o ante la modificación de un hábito de vida, y no siempre es práctico o posible esperar meses o semanas para poder evaluar ese cambio a partir de la HbA1c (Klonoff DC, 2005).

La CGM proporciona una oportunidad para comprender mejor las alteraciones del metabolismo de la glucosa en individuos sanos. Sin embargo, son pocos los datos disponibles en relación a la monitorización continua de glucosa en personas sanas (Derosa G et al, 2009).

Un número de técnicas diferentes se han propuesto y evaluado, incluyendo métodos invasivos y no invasivos, para la monitorización de manera indirecta de los niveles de glucosa en sangre. La precisión y exactitud de los diferentes métodos es un tema controvertido y en muchos casos éstos necesitan una mayor documentación antes de poder ser usados a nivel clínico (Klonoff DC et al, 2011). La estimación de la glucosa a partir del líquido intersticial ha demostrado por el momento ser el método con unos mayores índices de precisión y exactitud, por lo que la mayoría de los dispositivos que existen actualmente y los que están en desarrollo utilizan esta técnica. (Klonoff DC et al, 2011; SED, 2007).

Se debe de tener en cuenta a la hora de analizar los datos obtenidos mediante la estimación de la glucosa a partir del líquido intersticial que las fluctuaciones de glucosa en este compartimento presentan un retraso medio respecto a las fluctuaciones de glucosa en sangre de unos $6,7 \pm 5,3$ minutos (Boyne MS et al, 2003) y que éste puede ser mayor en situaciones de inestabilidad.

1.2.2.1 Dispositivos utilizados para la monitorización continua de la glucosa

La clasificación de los distintos dispositivos para la monitorización continua de la glucosa se puede realizar en función de los siguientes criterios: en base a la información generada y en base a su sistema de acción

1.2.2.1.1 En base a la información generada

En función de la información generada los CGMS se pueden clasificar en 3 grupos: los CGMS retrospectivos, los CGMS en tiempo real y los sistemas de monitorización flash.

Los medidores continuos de glucosa retrospectivos son sistemas que almacenan la información obtenida por el sensor para su posterior análisis. Están formados por un sensor que obtiene la información de glucosa intersticial y un dispositivo que almacena dicha información.

Una vez finalizado el periodo de monitorización se descargan los datos mediante una plataforma USB a un software que genera los informes con los registros de monitorización (Fig. 6) (Pazos Couselo M, 2014).

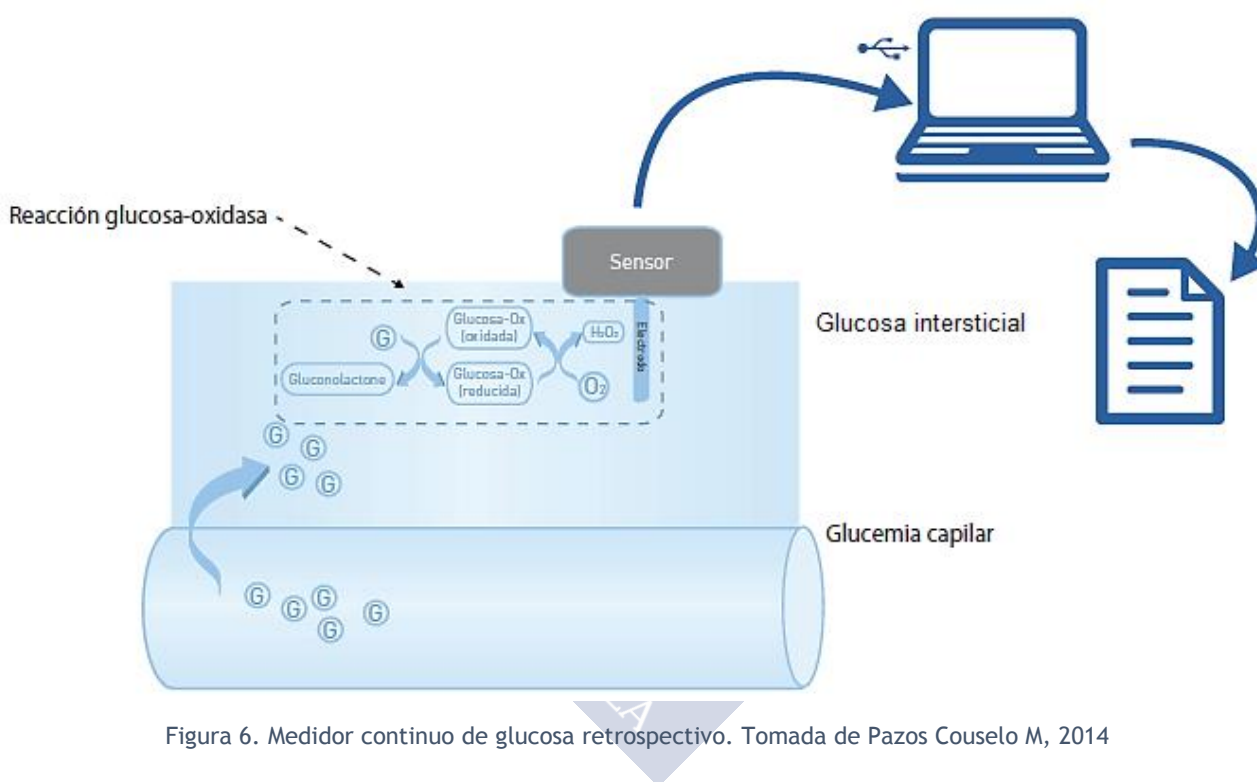


Figura 6. Medidor continuo de glucosa retrospectivo. Tomada de Pazos Couselo M, 2014

Los CGMS en tiempo real permiten conocer la información de la glucemia el instante y de forma continua durante las 24 horas del día. El sistema de CGM en tiempo real está formado por un sensor que recoge los datos de glucosa, un transmisor que envía, mediante radiofrecuencia, la información obtenida y un receptor en el que podemos ver los datos de glucemia en ese momento.

Una vez finalizado el periodo de monitorización se descargan los datos mediante una plataforma USB a un software que genera los informes con los registros de monitorización.

Estos sistemas no solo informan del valor de glucemia sino que también indican tendencias (si la glucemia se encuentra estable, bajando o subiendo). El registro de glucemia en tiempo real y la indicación de tendencia permiten al paciente tomar decisiones para prevenir la aparición de situaciones de hiperglucemia e hipoglucemia (Pazos Couselo M, 2014).

Mediante un sistema de alarmas el dispositivo avisa cuando se producen cambios de tendencia y valores glucémicos fuera de rango, siendo de gran utilidad en pacientes con diabetes que presenten episodios de hipoglucemias silentes.

Los pacientes que utilicen CGMS en tiempo real requieren una amplia educación en diabetes para hacer seguras y eficaces sus decisiones terapéuticas. Los pacientes deben conocer los tiempos de acción de sus tratamientos para evitar inyectarse de manera repetida o excesiva en caso de hiperglucemia.

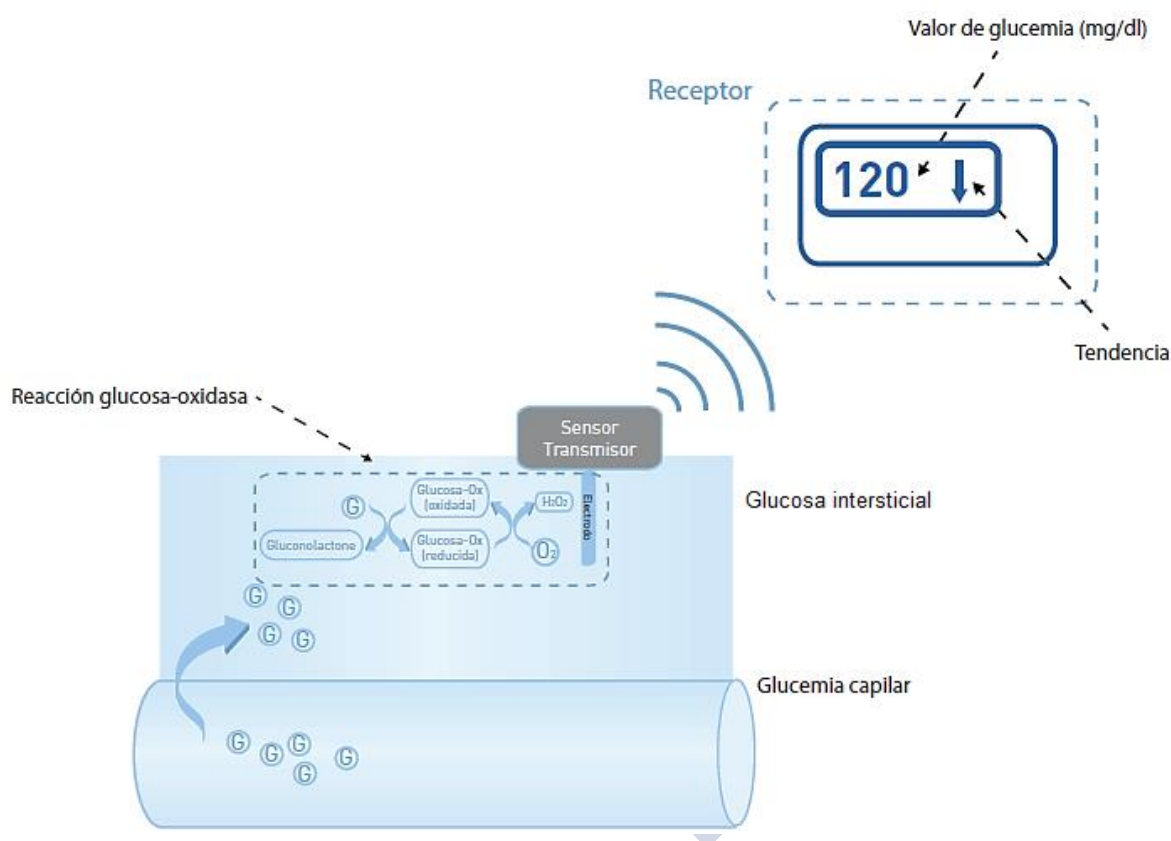


Figura 7. Monitor de glucosa intersticial en tiempo real. Tomada de Pazos Couselo M, 2014

Por último, recientemente ha sido presentado un nuevo método de determinación de los niveles de glucosa denominado monitorización flash de la glucosa. Este nuevo tipo de monitorización consiste en la inserción de un sensor bajo la piel que, al igual que los CGMS descritos anteriormente, calculará automáticamente los valores de glucosa intersticial durante el periodo que se lleve insertado, generalmente unos 14 días (Bailey T et al, 2015). Para poder observar los valores hallados dispondremos de un lector, que al ser acercado a una distancia de entre 1 y 4 cm del sensor, escaneará el mismo reproduciendo en pantalla el valor de glucemia actual y permitiéndonos acceder a los valores observados durante las últimas 8 horas y a la tendencia que sigue el último valor hallado. El lector es capaz de almacenar datos de hasta 90 días de monitorización, siendo preciso para ello cambiar el sensor cada 14 días y realizar al

menos un escaneo cada 8 horas (<https://www.freestylelibre.es/>). Es importante señalar que el análisis de los valores realizado por el lector, es independiente y no influye en la recogida de datos del sensor, por lo que aunque el sistema muestra tendencias y alertas en el lector, no tiene la capacidad de proporcionar alarmas en tiempo real (Bailey T et al, 2015).

Uno de los puntos fuertes de este nuevo sistema de monitorización es su calibración, dado que al venir directamente calibrado de fábrica prescinde de los controles de glucemia capilares necesarios para la calibración del resto de sistemas de monitorización disponibles. Esta ausencia de controles capilares supone una importante mejora en la calidad de vida de los individuos que precisen una monitorización continua de los niveles de glucemia, eliminando el dolor asociado a dichos controles y reduciendo el gasto económico que conlleva la adquisición de las tiras reactivas utilizadas por los diferentes glucómetros.

El no precisar controles de glucemia capilar para su calibración ha provocado que este nuevo sistema de monitorización haya sido acogido con entusiasmo. Los pacientes que han podido probar este nuevo sistema han referido estar muy satisfechos con su desempeño, no teniendo problemas incluso al ajustar sus dosis de insulina basándose en los datos obtenidos mediante su dispositivo de monitorización flash. Sin embargo, no existen recomendaciones claras, realizadas por expertos, sobre la utilización de la monitorización flash en detrimento de los autocontroles de glucemia capilar (Heinemann L et al, 2015).

1.2.2.1.2 En base a su mecanismo de acción

En base a su mecanismo de acción podemos distinguir 3 grandes grupos de monitores de glucosa intersticial. Los transdérmicos, los electroscópicos y los implantables.

- CGMS transdérmicos

Se caracterizan por forzar el paso del líquido intersticial a través de la piel para medir su contenido en glucosa, sin llegar a ser invasivos (SED, 2007).

- CGMS electroscópicos

Se caracterizan por no ser en absoluto invasivos y se basan en el hecho de que, después de una estimulación con energía lumínica o de otro tipo sobre la piel, analizan zonas de los espectros de absorción o emisión molecular relacionados con la cantidad de glucosa de una determinada zona corporal (SED, 2007).

- CGMS implantables

Son los que más se están vendiendo y utilizando clínicamente desde hace algunos años. Se caracterizan por precisar la introducción de algún elemento en el organismo, aunque sea mínimamente invasivo, para medir la glucosa intersticial del tejido subcutáneo. Los sensores implantables utilizan un sistema tipo Holter que mide la glucosa intersticial de forma continua con un rango que oscila entre 40 y 400 mg/dl. Se basan en un pequeño electrodo estéril compuesto por un soporte de platino recubierto por un sistema enzimático (glucosa-oxidasa). El electrodo se introduce en el tejido celular subcutáneo para ponerlo en contacto con el fluido intersticial que contiene glucosa en una cantidad proporcional a la glucosa sanguínea. Esta glucosa reacciona con el sistema enzimático específico (glucosa-oxidasa) generando electrones en una cantidad proporcional a la glucosa existente. El potencial eléctrico creado es

convenientemente amplificado y tratado electrónicamente para obtener una extrapolación de la cifra de glucosa de ese momento (Oliver NS et al, 2009).

Estos dispositivos pueden realizar mediciones cada 10 segundos, calcular la media de intervalos de 5 minutos y registrarlo, lo que supone 288 datos en 24 horas. La calibración de los sistemas de monitorización es uno de los puntos más delicados hasta que se disponga de buenos estándares externos. En la actualidad, para calibrar la monitorización continua de glucemia, se utilizan medidas simultáneas de glucosa tomadas en sangre capilar (SED, 2007). El número de valores de glucemia capilar que son necesarios para calibrar el CGMS varía en función del fabricante y el modelo, siendo precisas normalmente, entre 2 y 4 mediciones de glucemia capilar al día (Rodbard D, 2016).

La duración media de cada registro es actualmente de hasta 7 días, dependiendo del modelo. Finalizado el registro, los datos almacenados en el monitor son vertidos a un software que organiza los datos y muestra los resultados en forma de tablas, gráficos y detallados análisis de muy fácil lectura (SED, 2007).



Figura 8. Gráfico de datos obtenido mediante un CGMS. Elaboración propia. Realizado mediante el software carelink lpro

1.3 PARÁMETROS UTILIZADOS PARA CUANTIFICAR LA VARIABILIDAD GLUCÉMICA

A partir de la aparición de la CGM, la ingente cantidad de datos proporcionados por los nuevos sistemas de monitorización y la falta de un consenso sobre cuál es la manera adecuada de tratar esos datos ha propiciado que se propongan multitud de modelos para el análisis de la variabilidad, tanto intradía como entre días.

Dentro de estos índices podremos diferenciar entre aquellos que pretenden cuantificar la VG propiamente dicha, es decir, que mensuran la magnitud de las oscilaciones glucémicas y

aquellos que pretenden evaluar la calidad del control glucémico o la probabilidad de que acontezcan eventos glucémicos adversos.

1.3.1 SD

Es el parámetro más utilizado para cuantificar la variabilidad glucémica, probablemente debido a su facilidad de cálculo. Se define como el grado de dispersión de los datos respecto a la media aritmética de los mismos, por lo que el valor obtenido al hallar la desviación estándar estará muy influenciado por el valor resultante del cálculo de la media.

La fórmula para su cálculo es la siguiente:

$$SD = \sqrt{\frac{\sum_i (x_i - \bar{x})^2}{n}}$$

La SD puede ser calculada para la totalidad de los datos recogidos (que puede abarcar días, semanas o meses) o puede ser calculada para segmentos de tiempo específicos (como un día determinado o una hora aislada durante el día). Por ello, a la hora de su determinación, debe tenerse en cuenta que los datos no son homogéneos y que tanto la media como la desviación estándar pueden variar entre los diferentes momentos del día o del periodo de tiempo seleccionado (Rodbard D, 2012).

Una de las ventajas que presenta la SD es que puede ser calculada tanto a partir de los registros obtenidos de un monitor continuo de glucemia como a partir de los perfiles obtenidos mediante 7 autodeterminaciones de la glucemia capilar (Siegelaar SE et al, 2010).

A pesar de su amplio uso, debe destacarse que los valores de glucemia sanguínea raramente siguen una distribución normal, un requisito matemático fundamental para el uso de la SD. En la literatura, esta limitación es mayoritariamente ignorada (Siegelaar SE et al, 2010; Ruiz de Adana MS et al, 2008).

1.3.2 CV

El coeficiente de variación es el resultado de ajustar la desviación estándar por la media de los valores obtenidos, por lo que presenta la ventaja de no depender de los valores medios de glucosa. Es una medida más constante que el resto de los parámetros utilizados para cuantificar la variabilidad y a diferencia de éstos, no asume una distribución normal de los valores. Al igual que la SD su cálculo es sencillo, por lo que su uso se encuentra ampliamente instaurado a la hora de analizar patrones glucémicos, siendo considerada por un amplio sector de los profesionales de la diabetes como el “gold standard” para la cuantificación de la VG.

La fórmula para su cálculo es la siguiente:

$$\%CV = \frac{100SD}{\bar{x}}$$

1.3.3 IQR

El rango intercuartílico es una estimación estadística de la dispersión de los datos que se define como la diferencia entre el tercer y el primer cuartil. El resultado obtenido por tanto nos informa de en cuantos valores de los que toma la variable se concentran el 50% de los datos.

El rango intercuartílico presenta como ventaja que no se ve afectado por valores extremos aislados, pues para su obtención se utilizan los cuartiles Q1 y Q3, en donde se engloban los valores centrales de la distribución.

Para su cálculo se utilizará la siguiente fórmula:

$$IQR = Q_3 - Q_1$$

1.3.4 AUC (Área bajo la curva)

El cálculo del área bajo la curva es una herramienta que ha ido ganando importancia en los últimos tiempos a la hora de realizar el análisis estadístico de los ensayos clínicos, por ejemplo, a la hora de analizar la curva obtenida tras realizar una sobrecarga oral de glucosa. Varias fórmulas para su cálculo fueron desarrolladas inicialmente, pero todas presentaban la desventaja de infra o sobrestimar ampliamente el área bajo las curvas de las variables metabólicas.

Tai en 1993 propuso un sistema para calcular el AUC que corregía esta deficiencia. Para ello, el área total bajo la curva es fragmentada en pequeños segmentos individuales, como cuadrados, rectángulos y triángulos cuyo área puede ser calculada sencillamente con las fórmulas geométricas existentes. El área de los distintos segmentos individuales es a continuación sumada para obtener el área total bajo la curva.

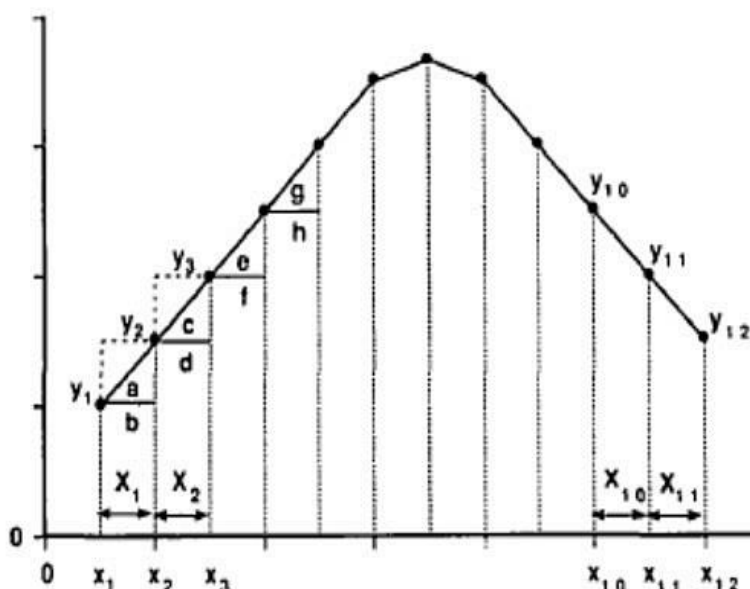


Figura 9 - Sistema para el cálculo de AUC. El área total bajo la curva es la suma del área de los triángulos a, c, e y g; y de los rectángulos b, d, f y h. American Diabetes Association, A Mathematical Model for the Determination of Total Area Under Glucose Tolerance and Other Metabolic Curves, American Diabetes Association, 1994. Copyright and all rights reserved. Material from this publication has been used with the permission of American Diabetes Association.

La fórmula diseñada por Tai es la siguiente:

$$AUC = \frac{1}{2} \sum_{i=1}^N t_{i-1} (BG_{i-1} + BG_i)$$

En ella se asigna el valor BG a la altura de la figura geométrica y el valor t a la anchura de dicha figura (Tai MM, 1993).

1.3.5 M-Value

Propuesto por Schlichtkrull en 1965 como una herramienta para cuantificar de manera objetiva la calidad de control, y por tanto, la eficacia del tratamiento instaurado en pacientes con Diabetes Mellitus. Para ello, inicialmente, creó una fórmula que al ser aplicada a los datos de glucemia del individuo existentes reflejase la variación de los niveles glucémicos respecto a un límite establecido de antemano como “valor ideal” por el propio investigador y que en este caso era 100 mg/dl.

$$M_{BG}^{BG} = |BG - 100|$$

El M-value sería igual a 0 en aquellos individuos sanos o con valores de glucemia cercanos a la “normalidad”, y sería más alto cuanto más pobre fuese el control glucémico del sujeto.

Esta fórmula presentaba un inconveniente, y es que, ante dos valores de glucemia de 40 mg/dl y de 160 mg/dl el M-value sería en ambos casos 60, sin embargo, al pretender evaluar el control glucémico un valor de glucemia de 160 mg/dl debería de constituir un mayor grado de control que un valor de 40 mg/dl, dado que en este último caso podrían aparecer síntomas de hipoglucemia.

Para solucionar este problema, el investigador propuso la siguiente fórmula:

$$M_{BG}^{BG} = \left| 10 \times \log \frac{BG}{120} \right|^3$$

El M-Value se calcularía para cada valor de glucosa usando dicha fórmula y posteriormente se dividiría entre el número total de valores para obtener una media.

No obstante a la hora de evaluar el control glucémico, los profesionales sanitarios, no sólo tienen en cuenta los valores anormales de glucosa. La existencia de grandes variaciones en los niveles de glucemia también es analizada y no era tenida en cuenta por esta fórmula.

La fórmula fue, por tanto, corregida nuevamente obteniendo finalmente la siguiente fórmula:

$$M = M^{BG} + M^W$$

En dicha fórmula M^{BG} sería la media de todos los valores, y M^W sería igual a $W/20$, en donde W sería la diferencia entre el máximo y el mínimo valor obtenido durante el período de estudio, consiguiendo así cuantificar el grado de fluctuación de los valores de glucosa (Schlichtkrull J et al, 1965).

Acorde a esta fórmula, la calidad del control glucémico fue definida en función de los valores de M-Value de la siguiente forma:

Tabla 1. Control glucémico en función de los valores de M-Value (Schlichtkrull J et al, 1965)

Valor de M-Value	Calidad del control glucémico
$0 \leq M \leq 18$	Buen control glucémico
$19 \leq M \leq 31$	Control glucémico aceptable
$32 \leq M$	Pobre control glucémico

El M- value, realmente, es más una medida de la calidad del control glucémico obtenido con determinado tratamiento que una medida de la variabilidad glucémica. Asimismo, presenta ciertas desventajas que lo convierten en una herramienta poco eficaz para estudiar la variabilidad. Al evaluar la dispersión respecto de un valor considerado como “ideal” el M-value se encuentra afectado por los valores medios de glucemia, y al ser este valor fijado por el investigador o clínico de forma arbitraria y no existir un consenso respecto al mismo, es difícil la comparabilidad entre los M-values obtenidos usando diferentes valores de glucemia como “valor ideal”.

1.3.6 J-Index

Propuesto por Wójcicki en 1995, este parámetro fue diseñado con la intención de remarcar la importancia de los dos componentes glucémicos: el nivel medio de glucemia y la variabilidad glucémica.

Dos principios fundamentales rigen el cálculo del J-Index:

1. El J-Index es calculable para todos los perfiles de glucosa excepto para aquellos en los que ocurra un estado de hipoglucemia alarmante, esto es:
 - Episodios de hipoglucemia severa, definida como aquella con valores de glucemia inferiores a 30 mg/dl.
 - Episodios de hipoglucemia mantenida, considerándose que existe ésta cuando en un perfil de glucemia de 24 puntos de SMBG se hallan 3 valores consecutivos con valores inferiores a 50 mg/dl.
2. La evaluación del control glucémico a partir del J-index debe presentarse acompañada de una descripción del número de hipo e hiperglucemias acontecidas durante el periodo de tiempo monitorizado.

El cálculo del J-Index se realiza mediante la aplicación de la siguiente fórmula:

$$J = 0,001 \times (MBG + SD)^2 \text{ para mediciones de glucosa en mg/dl}$$

$$J = 0,324 \times (MBG + SD)^2 \text{ para mediciones de glucosa en mmol/l}$$

La principal ventaja que presenta el J-Index frente al M-Value descrito anteriormente es su independencia de cualquier valor de referencia seleccionado arbitrariamente, por lo que elimina los problemas derivados de la comparación de datos derivados de M-Values obtenidos con diferentes valores de referencia, permitiendo la comparación de datos provenientes de diferentes estudios o ensayos (Wójcicki JM, 1995).

El valor de J-index resultante permite clasificar la calidad del control glucémico de la siguiente manera:

Tabla 2. Control glucémico en función de los valores de J-Index (Wójcicki JM, 1995)

Valor de J-Index	Calidad del control glucémico
$10 \leq J \leq 20$	Control glucémico ideal
$20 < J \leq 30$	Buen control glucémico
$30 < J \leq 40$	Pobre control glucémico
$J > 40$	Falta de control glucémico

De acuerdo con los datos de referencia proporcionados por Service y Nelson en 1980 para individuos sanos ($MBG = 84 \pm 16$ mg/dl) el J-index equivalente tendría un valor de 10. En consonancia con esto, un valor de J-Index ≤ 7 mg/dl indicaría directamente riesgo de hipoglucemia.

1.3.7 MAGE (Mean Amplitude of Glycemic Excursions)

Propuesto por Service en 1970 como un parámetro de evaluación de la variabilidad intradía.

El MAGE se calcula hallando para cada perfil de glucosa la media aritmética de las diferencias existentes entre los valores extremos de cada una de las excursiones glucémicas acontecidas en el día de estudio (desde el pico más alto hasta la depresión máxima siguiente o viceversa). La dirección en que se realiza la medición de la excursión viene determinada por el primer evento acontecido, ya sea este una depresión de los niveles de glucemia o un incremento de los mismos.

La medición del MAGE puede resultar subjetiva debido a la falta de consenso respecto a que se considera una excursión glucémica. Mayoritariamente, en la práctica, las variaciones de glucemia se tienen en cuenta siempre y cuando estos ascensos o descensos excedan el valor de una desviación estándar para los valores medios de glucemia del periodo de 24 horas que se esté estudiando. Este criterio de selección de las excursiones glucémicas responde a la observación hecha por Service en su estudio de que las variaciones glucémicas relacionadas con la ingesta entre los participantes no diabéticos se encontraban justo a una desviación estándar de los valores medios de glucosa observados (Service FJ et al, 1970). No obstante, este criterio de ser mayor de 1 SD para ser contabilizada como excursión glucémica se encuentra en entredicho debido al debate sobre si excursiones menores de 1 SD tienen o no relevancia clínica. (DeVries JH, 2013)

La fórmula resultante para el cálculo del MAGE sería la siguiente:

$$MAGE = \sum \frac{\lambda}{x} \text{ si } \lambda > 1SD$$

En dicha fórmula λ sería la diferencia de pico a valle y x sería el número de excursiones válidas.

Service en su estudio halló una falta de correlación entre los valores medios de glucemia y el valor del MAGE, que implica que una bajada de los niveles medios de glucemia provocaría una bajada mínima o inexistente de los valores del MAGE. De esta forma una terapia intensiva encaminada a disminuir los niveles de glucemia medios, haría efectivamente, que se alcanzasen picos menores en el perfil glucémico, pero también provocaría unas depresiones más profundas, con el consiguiente riesgo de aparición de episodios de hipoglucemia severas (Service FJ et al, 1970).

1.3.8 MAG (Mean Absolute Glucose)

Propuesto por Hermanides et al en 2010 como un parámetro de evaluación de los perfiles glucémicos que no dependiese tanto de los niveles medios de glucemia y que tuviese en cuenta la variabilidad glucémica total a lo largo del tiempo (Hermanides J et al, 2010).

Se define como la suma de las diferencias absolutas de glucemia en un periodo dado, dividida por el total de tiempo en horas que conforman dicho periodo.

Para su cálculo se aplicará la siguiente fórmula:

$$MAG = \frac{1}{T} \sum_{i=1}^{n-1} |BG_i - BG_{i+1}|$$

1.3.9 LI (Lability Index)

Propuesto por Ryan en 2004, como una medida que permitiese cuantificar la inestabilidad glucémica en pacientes que estuviesen siendo considerados para un trasplante de páncreas.

Para su elaboración los pacientes recogieron datos sobre su glucemia durante un periodo de 4 semanas. El LI se compone de la suma de los cuadrados de las diferencias de los valores de glucemia consecutivos partidos por el intervalo de tiempo de las mediciones.

Para obtener el LI de cada una de las 4 semanas estipuladas, se aplicó la siguiente fórmula:

$$LI = \sum_{i=1}^{n-1} \frac{(BG_i - BG_{i+1})^2}{(t_{i+1} - t_i)}$$

En esta fórmula, BG_i (en milimoles por litro) es la lectura número i tomada en el tiempo t_i (aproximado hacia la hora más cercana) y N es el número total de mediciones en una semana. El número de mediciones cada semana es variable y en el estudio de Ryan abarcaba desde 1

cada hora a una cada 12 horas. La media de la suma de los distintos valores obtenidos es el último paso para la obtención del LI.

Para validar el LI se realizó una comparativa con criterios clínicos. Para ello, dos diabetólogos, ciegos al resultado obtenido en el LI, analizaron los registros semanales de cada paciente y los clasificaron en una escala (0-10) en función de su grado de estabilidad, siendo 0 el valor de máxima estabilidad y 10 el valor otorgado a los registros extremadamente inestables. Estas dos clasificaciones fueron posteriormente combinadas para conseguir una escala clínica media, que a partir de su comparación con el LI, permitió la validación del mismo (Ryan EA et al, 2004).

1.3.10 CONGA (Continuous overlapping net glycemic action)

Propuesto por McDonnell et al en 2005 como un parámetro de medición de la variabilidad glucémica, podría definirse como la desviación estándar de las diferencias entre los valores de glucosa observados en un momento (t) determinado y los valores de glucosa observados en el momento correspondiente a (t-n); donde n es un intervalo de tiempo en horas fijado de antemano por el clínico o investigador que vaya a llevar a cabo el cálculo en función del tema a estudiar. A partir de la n escogida podemos hablar de distintos tipos de CONGA. Los más usados son el CONGA 1, el CONGA 2 y el CONGA 4, pues son los intervalos de tiempo que más se ajustan a la duración de las diferentes actividades de la vida diaria y al tiempo transcurrido entre dos comidas consecutivas.

El CONGA precisa registros provenientes de dispositivos de monitorización continua de la glucemia para su cálculo.

Altos valores de CONGA indican un alto grado de variabilidad glucémica (McDonnell CM et al, 2005).

La fórmula para la obtención del CONGA es la siguiente:

$$Conga_n = \sqrt{\frac{\sum_{t=t_1}^{t_N} (D_t - \bar{D})^2}{N - 1}}$$

En esta fórmula N sería el número de mediciones para las cuales existe una medición pareada tomada en (t-n). D_t sería la diferencia hallada entre el valor de glucosa obtenido en (t) y el valor de glucosa obtenido en (t-n) y, por último \bar{D} sería la media de dichas diferencias.

1.3.11 MODD (Mean Of Daily Differences)

Propuesto por Molnar et al en 1972, es una medida de la variabilidad glucémica día a día. Se define como la media de las diferencias observadas entre los valores de glucemia medidos en el mismo momento exacto de días consecutivos. Las causas de la variabilidad día a día son diferentes de la variabilidad intradía y todavía no están muy claras. Mientras que la variabilidad intradía refleja una falta de coherencia o de integración entre la demanda de insulina y la oferta de la misma; la diferencia día a día refleja que a pesar de un tratamiento constante, en

determinados individuos, se producen anormales diferencias en los patrones glucémicos (Molnar GD et al, 1972).

Esta medida sin embargo, a pesar de ser adecuada para la medición de la variabilidad glucémica en el ámbito de la investigación, presenta una importante limitación a la hora de su uso en el ámbito clínico, pues requiere que las actividades que influyen en los niveles de glucosa, como pueden ser las comidas, el ejercicio o la administración de fármacos sean realizadas siempre en el mismo momento exacto.

El MODD se halla a partir de la siguiente fórmula, donde BG es el valor de glucemia, N el número de mediciones, K el número de mediciones realizadas en 24 horas y m el número de días observados.

$$MODD = \frac{1}{(K(m-1))} \sum_{i=1}^{N-K} [BG_i - BG_{K+i}]$$

1.3.12 GRADE (Glycaemic Risk Assessment Diabetes Equation)

Propuesto por Hill et al en 2007 como una metodología para obtener una medida integrada del riesgo glucémico. Para ello 50 profesionales del ámbito sanitario con distinto bagaje laboral y experiencia asignaron distintos grados de riesgo a 40 valores de glucosa en sangre. Las puntuaciones mostraban valores en un rango comprendido entre 0 (mínimo riesgo) y 50 (máximo riesgo). En base a esto, concentraciones de glucosa mayores de 540 mg/dl obtendrían puntuaciones cercanas a 50, mientras que concentraciones de 18 mg/dl obtendrían de igual manera puntuaciones cercanas a 0, pues en ambos casos estaríamos frente a unos niveles glucémicos de alto riesgo.

Las medias de las respuestas obtenidas para cada valor de glucemia fueron utilizadas para desarrollar una función que al ser aplicada a los valores de glucemia de un perfil permitiesen conocer el riesgo glucémico del individuo.

La fórmula fue diseñada para obtener una aproximación continua curvilínea con un pico mínimo correspondiente a una concentración de glucosa de 90 mg/dl (4.96 mmol/l) y una alta ponderación inversa para los valores pertenecientes tanto a estados de hipo como de hiperglucemia.

El GRADE puede ser calculado tanto para valores de glucosa en mg/dl como en mmol/l mediante las siguientes fórmulas, en las cuales (x) se corresponde con el valor de glucemia observado y el logaritmo es en base 10.

$$\text{Valor GRADE en mmol/l} = 425 \times \{\log[\log(x)] + 0,016\}^2$$

$$\text{Valor GRADE en mg/dl} = 425 \times \{\log[\log(x) \times 18] + 0,016\}^2$$

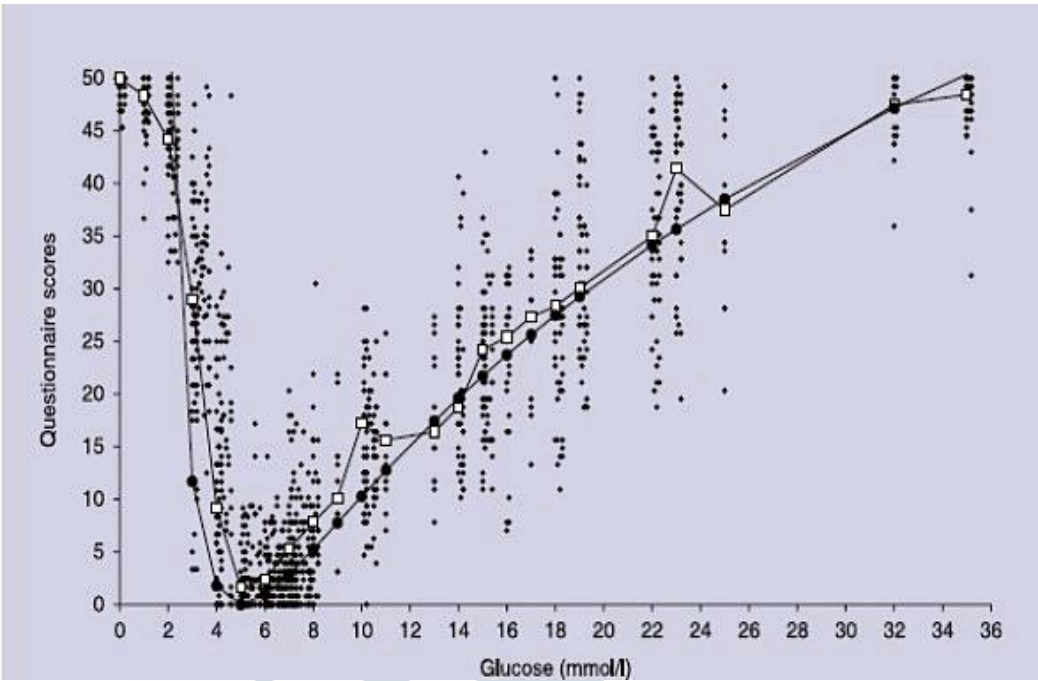


Figura 10. Función utilizada para la obtención del GRADE. A method for assessing quality of control from glucose profiles. N. R. Hill, P. C. Hindmarsh, R. J. Stevens, et al. Diabetic Medicine. John Wiley and Sons. All Rights Reserved.

El GRADE fue diseñado para operar con valores de glucemia comprendidos entre 37 mg/dl (2,06 mmol/l) y 630 mg/dl (33,42 mmol/l). Los valores que se hallen fueran de este rango obtendrán automáticamente un valor GRADE de 50.

Los valores comprendidos entre 70 y 140 mg/dl (3,9 - 7,8 mmol/l) fueron denominados euglucemia; los valores menores a 70 mg/dl (3,9 mmol/l) hipoglucemia y los mayores de 140 mg/dl (7,8 mmol/l) hiperglucemia.

La contribución relativa al GRADE de los episodios de hipo e hiperglucemia en porcentaje se puede calcular mediante las siguientes ecuaciones utilizando los valores en mmol/l:

Tabla 3. Contribución relativa al GRADE de los distintos episodios glucémicos.

Hipoglucemia	$\left(\frac{\sum \text{GRADE BG} < 3,9}{\sum \text{totalidad de los valores GRADE}} \right) \times 100$
Euglucemia	$\left(\frac{\sum \text{GRADE BG } 3,9 \geq \text{BG} \leq 7,8}{\sum \text{totalidad de los valores GRADE}} \right) \times 100$
Hiperglucemia	$\left(\frac{\sum \text{GRADE BG} > 7,8}{\sum \text{totalidad de los valores GRADE}} \right) \times 100$

La aplicación de estas fórmulas permite conocer, ante valores iguales de GRADE, la distinta importancia que los episodios de hipo e hiperglucemia tienen en el mismo. Así, ante un valor GRADE de 10, una contribución relativa de (18%, 80%, 2%) indica un incremento del riesgo derivado de la existencia de episodios hipoglucémicos mientras que una contribución relativa de (2%, 48%, 50%) sería típico de un sujeto con un pobre control glucémico y tendencia a las hiperglucemias.

En sujetos no diabéticos bien controlados, el valor GRADE será < 5 , mientras que valores > 5 indicarán períodos clínicamente significativos de hipo y/o hiperglucemia (Hill NR et al, 2007).

1.3.13 LBG (Low Blood Glucose Index) y HBG (High Blood Glucose Index)

Propuestos por Kovatchev en el año 2003, como unas herramientas destinadas a evaluar tanto el control a largo plazo de la diabetes como el riesgo de sufrir un episodio hiper o hipoglucémico.

Conocer estos riesgos es de radical importancia a la hora de planificar el manejo de los valores de glucemia, dado que la hipoglucemia se erige como el principal obstáculo para obtener un buen control glucémico, pues ante una variabilidad glucémica X, una bajada de los valores medios de glucemia, inducirá un mayor riesgo de traspasar los umbrales considerados límite entre la euglucemia y la hipoglucemia.

Estas herramientas debían proporcionar una retroalimentación clínicamente coherente y significativa, que permitiesen por ejemplo, ante la evaluación de un patrón de glucemia determinado, identificar los periodos con un mayor riesgo de hipoglucemia, proponiendo para tales periodos una mayor frecuencia en las determinaciones de la glucemia u otros métodos de mejora del control glucémico.

El primer paso para obtener estos índices es realizar una transformación no lineal de los valores de glucemia, que permita transformar el espectro completo de valores glucémicos a un intervalo simétrico $(-\sqrt{10}, \sqrt{10})$. El valor 6,25 mmol/l o 112,5 mg/dl se considera el valor 0 o valor central de la escala. La transformación se lleva a cabo mediante la aplicación de la siguiente fórmula:

$$f(BG) = 1059 \times \ln(BG)^{1084} - 5381$$

A continuación se asigna un valor de riesgo a cada valor de glucemia. Para ellos los autores definieron una función cuadrática con un rango de 0 a 100, en el cual el valor 0 se asignaba a 112,5 mg/dl, una lectura euglucémica segura y sus máximos se correspondían con los extremos de la escala. Esta función puede por lo tanto interpretarse como una medida del riesgo asociado a un valor determinado de glucemia en sangre. La rama derecha de esta parábola se correspondería con el riesgo de hipoglucemia, mientras que la rama izquierda identificaría el riesgo de hiperglucemia.

El riesgo atribuido a cada valor de glucemia se halla a partir del uso de las siguientes fórmulas:

Riesgo de hipoglucemia (rl): $rl(BG) = 10f(BG)^2$ si $f(BG) < 0$ $rl = 0$ si $f(BG) \geq 0$

Riesgo de hiperglucemia (rh): $rh(BG) = 10f(BG)^2$ si $f(BG) > 0$ $rh = 0$ si $f(BG) \leq 0$

Por último el LBGi y el HBGI se hallarían calculando el promedio de los riesgos obtenidos, aplicando las siguientes fórmulas: (Kovatchev BP et al, 2003)

$$LBGI = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N rl(BG_i) \quad HBGI = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N rh(BG_i)$$

En base a la puntuación obtenida en ambos parámetros de medición, se pueden agrupar los individuos en diversas categorías en función de la magnitud de su riesgo.

Tabla 4. Valores de LBGi y su relación con el riesgo de hipoglucemia (Kovatchev BP et al, 2003).

Valor LBGi	Riesgo de hipoglucemia
$LBGI \leq 1,1$	Riesgo mínimo
$1,1 < LBGi \leq 2,5$	Riesgo bajo
$2,5 < LBGi \leq 5$	Riesgo medio
$LBGI > 5$	Riesgo alto

Tabla 5. Valores de HBGI y su relación con el riesgo de hiperglucemia (Kovatchev BP et al, 2003).

Valor HBGI	Riesgo de hiperglucemia
$HBGI \leq 4,5$	Riesgo bajo
$4,5 < HBGI \leq 9$	Riesgo medio
$HBGI > 9$	Riesgo alto

1.3.14 ADRR (Average Daily Risk Range)

Propuesto por Kovatchev en 2006 como una medida de la variabilidad igualmente sensible a los episodios de hipo e hiperglucemia y fácilmente calculable a partir de valores de automonitorización de la glucemia capilar. Integra en una sola medida el LBGi y el HBGI. El ADRR requiere para su cálculo al menos 14 días de automonitorización de los valores de

glucemia capilar con una frecuencia mínima de 3 controles de glucemia por día. La elaboración del ADDR no requiere que los días de monitorización sean consecutivos, simplemente se necesita un mínimo de 14 días realizando controles dentro de un periodo de 30 días.

Para su cálculo es necesario, debido a la naturaleza asimétrica de los valores de glucemia, la conversión de éstos en una escala normalizada y a continuación, aplicando las mismas fórmulas utilizadas para hallar el LBGi y el HBGi, se asignará un riesgo para cada valor de glucemia.

Finalmente el ADDR es hallado como el promedio de los rangos de riesgo diarios usando la siguiente fórmula:

$$ADDR = \frac{1}{M} \sum_{i=1}^M [LR^i + HR^i]$$

Donde M es el total de días de automedición, LR^i es el máximo riesgo de hipoglucemia diario y HR^i es el máximo riesgo de hiperglucemia diario.

El periodo óptimo de observación para calcular el ADDR es de un mes, con una frecuencia de mediciones de glucemia de 3-5 por día (Kovatchev BP et al, 2006).

1.4 VARIABILIDAD GLUCÉMICA Y SUS EFECTOS DELETÉREOS

1.4.1 Desregulación de la glucosa y su efecto sobre el organismo

Las complicaciones de una desregulación del metabolismo de la glucosa pueden ser consideradas como el resultado de dos grandes alteraciones metabólicas contraproducentes, una excesiva glicación de proteínas y la producción de stress oxidativo. Desde hace unos años la teoría imperante determina que estos dos mecanismos están inherentemente unidos, y que las alteraciones glucémicas observadas, por ejemplo, en los pacientes diabéticos conllevan la activación de stress oxidativo, con una sobreproducción de ROS (reactive oxygen species) por la cadena de transferencia de electrones mitocondrial. Esta activación desencadena una cascada de procesos perjudiciales mediada por diferentes mecanismos como son la mayor producción de “advance glycation end products” (AGES) o la activación de la proteína quinasa C. Cuando estos elementos oxidativos superan la capacidad de inactivación de los elementos antioxidantes presentes en nuestro organismo se produce el efecto deletéreo. Como todas estas alteraciones metabólicas ocurren de manera mayoritaria en las células endoteliales, se ha hipotetizado con que su progresión pueda conducir a disfunción endotelial y contribuir al daño vascular, el cual es un componente primordial de las complicaciones asociadas a la diabetes (Brownlee M, 2001; Monnier L et al, 2008).

1.4.2 Cuantificación del stress oxidativo

Aunque los ROS no pueden ser cuantificados directamente, estas inestables moléculas interactúan con macromoléculas biológicas, como las proteínas, los lípidos o el ADN generando multitud de productos oxidativos (Betteridge DJ, 2000). Se han usado numerosos marcadores

para evaluar el stress oxidativo y el status antioxidante en pacientes con diabetes. La corta vida de estos marcadores en plasma es uno de los factores limitantes a la hora de evaluar el stress oxidativo en muestras plasmáticas. Por eso, cuando es posible, las determinaciones en orina proporcionan una estimación más segura de la activación del stress oxidativo que las mediciones en plasma (Morrow JD et al, 1990; Roberts LJ et al, 2000, Monnier L et al, 2008). En consonancia con esto, se ha propuesto la determinación de la 8-iso Prostaglandina F2 α como un parámetro adecuado en la evaluación del stress oxidativo. Este elemento procede de la oxidación del ácido araquidónico por parte de radicales libres (Basu S, 1998), y como este ácido graso se encuentra uniformemente distribuido en las membranas celulares, la medición de la 8-iso Prostaglandina F2 α probablemente sea un fiel reflejo de la activación del stress oxidativo en la totalidad del organismo (Monnier L et al, 2008).

También se ha señalado el 1,5-anhidroglucitol, un monosacárido ingerido en la dieta, como un posible marcador del stress oxidativo. Este monosacárido, similar a la glucosa, compete con ésta por su reabsorción en los túbulos renales. En presencia de altas concentraciones de glucosa, la reabsorción del 1,5-anhidroglucitol se ve disminuída y sus niveles séricos decrecen. Por tanto, niveles bajos de 1,5-anhidroglucitol correlacionan con una mayor frecuencia de episodios hiperglucémicos (Lawler PR et al, 2014).

Otros analitos como la nitrotirosina o la 8-hidroxideoxiguanosina (8-OHdG) también han sido utilizados en diversos estudios como método para cuantificar el stress oxidativo.

1.4.3 Variabilidad glucémica y stress oxidativo

El papel que juega la VG en la activación del stress oxidativo es hoy en día fruto de debate. Los resultados obtenidos en los distintos estudios realizados tanto *in vitro* como *in vivo* no consiguen alcanzar un acuerdo sobre el que sustentar una teoría al respecto.

En un estudio realizado *in vitro*, Quagliaro et al, mediante el cultivo de células umbilicales humanas expuestas de manera intermitente a concentraciones elevadas de glucosa (alta variabilidad), encontró que éstas presentaban mayores cantidades, tanto de nitrotirosina como de 8-OHdG, en comparación con aquellas células expuestas a concentraciones normales de glucosa o constantemente altas, sugiriendo que las concentraciones intermitentes de glucosa pueden ser más dañinas para las células que las concentraciones constantemente elevadas de glucosa (Quagliaro L et al, 2003). Otro estudio realizado por Jones et al, mostró resultados en esta misma línea. En un cultivo de células humanas del tubulointersticio renal y de fibroblastos corticales expuestas a concentraciones de glucosa intermitentemente elevadas, a concentraciones constantemente elevadas y a concentraciones en el rango considerado como euglicemia, el resultado más deletéreo se produjo en aquellas células expuestas a concentraciones intermitentemente elevadas, mostrándose el menor efecto en aquellas expuestas a rangos normales de glucosa (Jones SC et al, 1999).

En cuanto a estudios realizados *in vivo*, los resultados son menos unánimes. Ceriello (Ceriello A et al, 2008) demostró, mediante la determinación de nitrotirosina, que la producción de ROS se incrementaba durante el período postprandial y que este incremento era proporcional a la magnitud de las excursiones de glucemia postprandiales. Monnier et al, en 2006, mostraron una correlación entre el stress oxidativo, medido a partir de la determinación en orina de la 8-iso Prostaglandina F2 α y la variabilidad glucémica, medida a partir del MAGE en pacientes con DM tipo 2 evaluados mediante dispositivos de monitorización continua de glucemia, mientras

que no halló correlación entre este marcador del stress oxidativo y las medidas de evaluación de los niveles de glucemia a largo plazo (Monnier L et al, 2006). De igual manera, Di Flaviani et al, también encontraron una correlación entre los niveles de variabilidad glucémica, medida a partir del CONGA-2 y los niveles de estrés oxidativo, determinado a partir de la 8-iso Prostaglandina F2 α (Di Flaviani A et al, 2011).

Sin embargo, Siegelaar et al, en un estudio de similar diseño al de Monnier, no halló correlación entre los niveles de variabilidad glucémica y los niveles de stress oxidativo, medido mediante la determinación de 8-iso Prostaglandina F2 α en pacientes con DM tipo 2 bien controlados con antidiabéticos orales. Esta disparidad en los resultados entre Monnier y Siegelaar, podrían deberse, según esta última, a las diferencias observadas en los niveles medios de glucosa entre los sujetos de ambos estudios, pues en el estudio de Monnier la HbA1c media fue del 9,6% mientras que en el estudio de Siegelaar fue de sólo un 6,7% (Siegelaar SE et al, 2011). Esta hipótesis se sustenta en las observaciones realizadas por Monnier en 2010, de que la excreción de 8-iso Prostaglandina F2 α era dependiente tanto de los valores de GV como de los valores medios de HbA1c (Monnier L et al, 2010).

Wentholt et al, en un estudio de igual estructura pero realizado en pacientes con DM tipo 1 tampoco encontraron relación entre la magnitud de la variabilidad glucémica medida a través del MAGE, del MODD y del CONGA y la presencia de un mayor stress oxidativo, medido a través de la determinación de 8-iso Prostaglandina F2 α (Wentholt IME et al, 2008). Colomo, en un estudio realizado en niños con DM tipo 1, obtuvo el mismo resultado al buscar relación entre ambas variables (Colomo N et al, 2014).

Hay 2 posibles explicaciones para esta falta de concordancia en los resultados de los diferentes estudios. Por un lado puede ser debida a la diversidad de metodologías usada para medir la excreción urinaria de 8-iso-PGF2 α . Siegelaar y Wentholt utilizaron la técnica de espectrometría en tándem masa, que es menos susceptible de presentar interferencias que la técnica de inmunoanálisis enzimático que utilizó Monnier (Colomo N et al, 2014). La otra hipótesis que intenta explicar esta disparidad se articula en torno al posible efecto inhibitor de la insulina sobre los marcadores del estrés oxidativo. En un estudio realizado por Monnier, se objetivó que los individuos con DM tipo 2 tratados con un hipoglucemiante oral (Metformina) presentaban una excreción de 8-iso-PGF2 α positivamente relacionada con los niveles de HbA1c y con los valores del MAGE. En cambio, los sujetos con DM tipo 1 o los sujetos con DM2 tratada con insulina presentaban una excreción de 8-iso-PGF2 α dentro del rango considerado normal. Posteriormente, en un pequeño grupo de sujetos con DM tipo 2 tratados solo con Metformina, la excreción de 8-iso-PGF2 α se redujo significativamente en más de un 50% tras la adición de insulina al tratamiento previo. En contraste, la adición de otro hipoglucemiante oral no produjo ningún tipo de reducción en los niveles urinarios de 8-iso-PGF2 α (Monnier L et al, 2010).

1.5 VARIABILIDAD GLUCÉMICA Y SU RELACIÓN CON ALTERACIONES DEL ESTADO DE SALUD

La posibilidad de que la HbA1c no pueda predecir por sí misma la totalidad del riesgo de sufrir complicaciones asociadas a la diabetes, y el creciente número de estudios que muestran una clara correlación entre los niveles de VG y una mayor producción de stress oxidativo y daño endotelial, han conducido a multitud de investigadores a estudiar la relación entre los parámetros de medición de la variabilidad glucémica y las complicaciones asociadas a la diabetes (Jung HS, 2015).

1.5.1 Variabilidad glucémica y su relación con patologías macrovasculares

El rol de la variabilidad glucémica en el desarrollo de patologías macrovasculares es hoy en día fruto de debate.

Snell-Bergeon et al hallaron relación entre los niveles de VG y la calcificación de las arterias coronarias, un importante factor de riesgo para el padecimiento de eventos cardiovasculares, sin embargo esta relación solo fue vista en hombres (Snell-Bergeon JK et al, 2010). En la misma línea, diversos estudios han concluido que existe una asociación independiente entre la VG, medida a través de diferentes parámetros y el desarrollo de complicaciones macrovasculares, tanto en individuos sin diabetes como en individuos con diabetes tipo 1 o 2 (Muggeo M et al, 1997; Esposito K et al, 2004; Su G et al, 2011; Mi SH et al, 2012; Mo Y et al, 2013; Torimoto K et al, 2013; Zhang J et al, 2014; Teraguchi I et al, 2014; Gordin D et al, 2008; Su G et al, 2013; Wang X et al, 2014).

En contraposición a estos estudios Siegelaar et al, en un reanálisis de los datos del estudio Heart2D concluyeron que una reducción de los valores de VG, medida a través del MAGE y la SD no tenía asociación con una mejora de los resultados cardiovasculares (Siegelaar SE et al, 2011). Borg et al, concluyeron en la misma línea al opinar que no existe asociación independiente entre una mayor variabilidad glucémica y un mayor riesgo de eventos cardiovasculares (Borg R et al, 2010).

1.5.2 Variabilidad glucémica y su relación con patologías microvasculares

No existe un consenso tampoco sobre la relación entre la VG y las patologías microvasculares, no hallándose correlación en la mayoría de estudios que pretendían relacionar las medidas de la VG a corto plazo (SD, MAGE) y dichas complicaciones, mientras que aquellos estudios que relacionan parámetros de la VG a largo plazo (CV de la HbA1c o CV de la glucemia en ayunas entre visitas) si hallaron una asociación significativa entre dichas variables.

Utilizando parámetros de medición de la VG a corto plazo Jun et al, hallaron una correlación entre la variabilidad glucémica, medida a partir del CV, y la neuropatía autonómica cardiovascular, una de las patologías microvasculares comúnmente asociadas a la diabetes (Jun JE et al, 2015).

Sin embargo, Kilpatrick et al, en dos reanálisis de los datos del DCCT, no encontró relación ninguna entre la VG, calculada a partir de la SD y el MAGE de los valores medios de glucemia obtenidos mediante 7 puntos de automedición de la glucemia capilar, y el desarrollo de nefropatía y retinopatía en diabéticos tipo 1 (Kilpatrick ES et al, 2006; Kilpatrick ES et al, 2009). Lachin et al, realizando también un reanálisis de los datos del DCCT, llegaron a la conclusión de casi la totalidad del riesgo de desarrollo de retinopatía se correlacionaba con los niveles de HbA1c, atribuyendo una contribución ínfima en este desarrollo a los niveles de VG (Lachin JM et al, 2008). Posteriormente, el propio Lachin JM y colaboradores realizaron un nuevo reanálisis de los datos del DCCT, buscando una mayor fortaleza del mismo mediante la utilización de un método estadístico destinado a inferir los datos perdidos durante la elaboración de los perfiles glucémicos descritos en el DCCT, no encontrando tampoco en esta ocasión relación entre los niveles de VG y el desarrollo de microangiopatía. (Lachin JM et al, 2017) En un estudio de similar diseño, Siegelaar et al, tampoco encontraron correlación entre los niveles de VG y el desarrollo de neuropatía periférica (Siegelaar SE et al, 2009). Tampoco

Sonoda et al encontraron asociación entre la VG, medida mediante SD y MAGE y la presencia de patologías microvasculares, tras analizar los perfiles glucémicos de sujetos con DM tipo II monitorizados con CGMs durante 48 horas, (Sonoda S. et al, 2018).

En lo que a medidas de la VG a largo plazo se refiere, tanto en pacientes con DM tipo 1 (Kilpatrick ES et al, 2008) como en pacientes con DM tipo 2 (Gimeno-Orna JA et al, 2003; Takao T et al, 2011; Rodríguez-Segade S et al, 2012; Su J et al, 2018) se ha encontrado asociación significativa entre la VG y el desarrollo de microangiopatía.

1.5.3 Variabilidad glucémica y su relación con episodios de hipoglucemia

La hipoglucemia es el factor limitante que con mayor frecuencia impide a los pacientes con DM alcanzar con seguridad y eficacia los objetivos de control propuestos. La hipoglucemia grave se asocia con un incremento significativo de los riesgos ajustados para eventos macrovasculares, eventos microvasculares y mortalidad. Los episodios hipoglucémicos leves también pueden tener repercusiones graves sobre la salud del paciente, su bienestar psicológico y su adhesión al tratamiento. Asimismo, los episodios de hipoglucemias son perjudiciales para la economía del paciente, de su empleador y de terceros pagadores (Unger J, 2012).

Diversos estudios realizados tanto en sujetos con DM tipo 1 (Cox DJ et al, 1994; Kovatchev BP et al, 1998; Kovatchev BP et al, 2000; Janssen MM et al, 2000; Kilpatrick ES et al, 2007; Cox DJ et al, 2007) como en sujetos con DM tipo 2 (Murata GH et al, 2004; Monnier L et al, 2011; Qu Y et al, 2012; Cox DJ et al, 2007) encontraron asociación entre los niveles de VG y los episodios de hipoglucemia futuros, llegando incluso a la conclusión de que la variabilidad glucémica, de manera independiente a otras medidas del control glucémico, constituye un excelente predictor del riesgo de hipoglucemia, lo que sugiere la necesidad de incluir el análisis de la variabilidad dentro de la evaluación glucémica de los pacientes diabéticos.

1.5.4 Variabilidad glucémica y su relación con la calidad de vida

Oscilaciones frecuentes en los niveles de glucemia, así como episodios frecuentes de hipoglucemia e hiperglucemia, afectan al estado de ánimo de los pacientes, con una mayor frecuencia de depresión, complicaciones y una peor calidad de vida (Satya Krishna S et al, 2013). Penckofer et al, en un estudio llevado a cabo en mujeres con DM tipo 2, encontró una asociación significativa entre la VG, medida a través del CONGA y de la SD y la calidad de vida percibida por los pacientes. Como es lógico, se puede asumir que un pobre control glucémico, va a conllevar una variedad glucémica mayor, lo que supone más frecuentes episodios de hipo e hiperglucemia, y por lo tanto una mayor contribución a los estados de ansiedad y depresión (Penckofer S et al, 2012). Hermanns et al, en un estudio evaluando también la relación entre VG, medida a través del CV, y el estado de ánimo, pero en pacientes con DM tipo 1, no encontró relación significativa entre ambas variables (Hermanns N et al, 2007).

1.5.5 Variabilidad glucémica y su relación con la mortalidad

Los estados de hiperglucemia han sido relacionados con un aumento de la mortalidad, mediado por un incremento del estrés oxidativo, un mayor daño neuronal, un mayor daño

mitocondrial y alteraciones en la coagulación. Del mismo modo, la variabilidad glucémica, que como hemos visto podría producir estos efectos deletéreos incluso en mayor medida que los estados de hiperglucemia mantenida, también ha sido relacionada con una mayor tasa de mortalidad (Quagliaro L et al, 2003; Jones SC et al, 1999).

Estudios realizados sobre una muestra de pacientes ingresados en el hospital, en su mayoría en unidades de cuidados intensivos, tras la realización de análisis de carácter multivariante han confirmado la hipótesis de la relación entre VG y mortalidad, constatando que a mayor variabilidad glucémica mayor riesgo de muerte, independientemente de los valores medios de glucosa (Dosset LA et al, 2008; Krinsley JS, 2008; Waeschle RM et al, 2008; Ali NA et al, 2008; Wintergerst KA et al, 2008; Bagshaw SM et al, 2009; Meyfroidt G et al, 2010; Hermanides J et al, 2010; Rake AJ et al, 2010; Meynaar IA et al, 2012; Krinsley JS et al, 2013; Méndez CE et al, 2013; Farrokhi F et al, 2014; Sechterberger MK et al, 2013; Saenz-Abad D, 2015; Donati A et al, 2014; Takeishi S et al, 2016; Akirov A et al, 2017). Es más, Todi et al, aparte de obtener resultados acordes a los estudios anteriores relacionando VG y mortalidad, observó que la relación entre ambas variables era más fuerte cuando se trataba de una variabilidad glucémica consistente en amplias fluctuaciones de los niveles de glucosa pero sin sobrepasar los límites de lo conocido como euglucemia (Todi S et al, 2014).

Egi et al y Zuo et al, en dos estudios enfocados con el mismo objetivo, no sólo hallaron relación entre la VG y el riesgo de muerte, sino que también concluyeron que la VG era un predictor de la mortalidad en UCI mucho más potente que los niveles medios de glucosa (Egi M et al, 2006; Zuo YY et al, 2012).

1.6 VARIABILIDAD GLUCÉMICA Y SU RELACIÓN CON HÁBITOS DE VIDA

Un hábito de vida puede definirse como el conjunto de patrones de conducta que caracterizan la manera general de vivir de un individuo o grupo. Los hábitos de vida no son algo estático sino que son modificables y van evolucionando a lo largo de la vida de los individuos, dado que dependen de varios factores que a su vez sufren constantes cambios a medida que los individuos crecen y se desarrollan.

No se tiene constancia de estudios que relacionen directamente la variabilidad glucémica con los estilos de vida. En cambio, si existe amplia evidencia que sustente la influencia que los hábitos de vida tienen sobre los niveles de glucosa y sobre el metabolismo y regulación de la misma, elementos íntimamente relacionados con los niveles de variabilidad.

1.6.1 Dieta

La dieta se define como el tipo de alimentos y la combinación de nutrientes (en términos de carbohidratos, grasas y proteínas) que el individuo consume habitualmente para su sustento.

Se entiende que la dieta de un individuo es equilibrada cuando le permite, teniendo en cuenta su edad y posibles situaciones fisiológicas especiales (embarazo, lactancia, crecimiento), el mantenimiento de un adecuado estado de salud, a la vez que le capacita para realizar el ejercicio que exige cada tipo de trabajo. Dicha dieta debe cubrir los requerimientos de cada nutriente esencial (vitaminas, minerales y ácidos grasos esenciales) y de energía (Velásquez G, 2006). La dieta no es algo rígido, si no que varía de un individuo a otro en función de

determinados factores personales como pueden ser: la región y cultura en la que vive, su status socioeconómico, sus preferencias o la existencia de algún problema de salud.

La influencia de la dieta en los niveles de glucemia viene determinada por el tipo y porcentaje de hidratos de carbono que ésta contenga y que, tras sufrir una serie de transformaciones durante la digestión, resultarán en una elevación de los niveles de glucosa plasmática.

En general, la estructura del alimento es tan importante como el tipo de carbohidrato que contiene. El revestimiento fibroso de las legumbres y semillas, por ejemplo, sirve como una barrera física que retrasa la acción de las enzimas sobre el almidón, produciéndose así una elevación menor de los niveles de glucemia. El modo de preparación o de manipulación de los alimentos de la dieta también tiene influencia sobre la elevación de los niveles de glucemia derivados de la dieta (González Rodríguez M, 2015).

1.6.2 Actividad física

Junto con la ingesta de alimentos, el ejercicio físico es uno de los principales factores que afectan a los niveles de glucosa en sangre. Entre los múltiples beneficios del ejercicio físico, cabe destacar el impacto directo que tiene sobre las excursiones glucémicas.

La realización de una actividad física ligera-moderada reduce las concentraciones de glucosa y aumenta el tiempo en rango de normoglucemia mejorando el grado de control glucémico y la sensibilidad a la insulina. Asimismo, realizar actividad física justo después de las comidas, como por ejemplo dar un paseo corto, reduce las oscilaciones de glucemia postprandiales (Manohar C et al, 2012). En la misma dirección señala lo hallado por Haley GN en un estudio realizado sobre 178 sujetos no diabéticos portadores de un acelerómetro. Aquellos participantes que realizaban con frecuencia actividad física, ya fuera de intensidad ligera, moderada o intensa, mostraban una disminución significativa de sus valores de glucemia plasmática postprandial (Haley GN et al, 2007).

Boulé NG y su equipo de colaboradores, tras realizar un meta análisis de los principales ensayos clínicos en los que se evaluaba el efecto de la actividad física sobre el grado de control glucémico, concluyeron que tras la introducción de un plan estructurado de ejercicio físico de al menos 8 semanas de duración en una muestra de pacientes con DM tipo 2, se produce una disminución media de 0,66% en los niveles de HbA1c, incluso aunque no se produzcan cambios en los valores de IMC (Boulé NG et al, 2001).

La práctica regular de ejercicio físico, junto con un adecuado IMC mantenido en el tiempo, también resulta beneficiosa a largo plazo, contribuyendo a retrasar e incluso a prevenir la aparición de trastornos del metabolismo de la glucosa. Las guías de salud pública recomiendan un mínimo de 150 minutos semanales de actividad física aeróbica moderada (WHO, 2010).

1.6.3 Consumo de tabaco y alcohol

Es ampliamente conocido el efecto nocivo que el tabaco produce sobre los fumadores y sobre las personas que los rodean, incluyendo un rol destacado en el desarrollo de diabetes mellitus, de multitud de patologías cardiovasculares y de casi todos los tipos de cáncer.

La influencia del tabaco en el desarrollo de la diabetes mellitus y de sus posibles complicaciones podría tener su explicación en una mayor resistencia a la insulina de los individuos fumadores. Esta mayor resistencia a la insulina ha sido observada en estudios que analizaban la respuesta insulínica de un grupo de fumadores en comparación con un grupo control de no fumadores (Facchini FS et al, 1992; Attvall S et al, 1993; Rönnemaa T et al, 1996).

Por otro lado, la nicotina presente en el tabaco produce una elevación de las catecolaminas en plasma y aumento en la producción de cortisol, lo cual puede provocar un incremento en la glucemia basal (Bornemisza P et al, 1980).

No hemos encontrado datos, sin embargo, que detallen el papel que representa el tabaco en la variabilidad de la glucemia.

En relación a la influencia que el consumo de alcohol tiene en los niveles de glucemia existe cierta controversia.

Existen estudios en los que se sugiere que un consumo moderado de alcohol está asociado con una menor glucemia en ayunas (Davies MJ et al, 2002) y una mejor tolerancia a la glucosa (Kiechl S et al, 1996). En la misma línea apuntan los resultados del estudio llevado a cabo por Brand-Miller y colaboradores sobre una muestra de población joven sana, quienes encontraron que cantidades moderadas de vino, cerveza o ginebra reducían los niveles de glucosa en sangre después de las comidas, hasta en un 37% (Brand-Miller JC et al, 2007). La base fisiológica de estos hallazgos posiblemente sea la capacidad del etanol para inhibir la gluconeogénesis y la salida hepática de la glucosa (Siler SQ et al, 1998).

Sin embargo, en un trabajo publicado en 2012 por el grupo de estudio de Hätonen KA, concluyeron que el alcohol aumenta la respuesta glucémica postprandial, probablemente a través de la alteración de la sensibilidad a la insulina (Hatonen KA et al, 2012).

1.7 VALORES DE REFERENCIA DE LA VARIABILIDAD GLUCÉMICA. ESTADO ACTUAL DEL TEMA

La irrupción de la variabilidad glucémica como elemento a tener en cuenta a la hora del control y tratamiento de la diabetes, y la constatación de que individuos “sanos” sobrepasan con frecuencia en sus patrones glucémicos diarios los límites establecidos para patologías relacionadas con la glucosa (Borg R et al, 2010) hacen necesario el establecimiento de unos patrones glucémicos de referencia así como de unos valores de referencia para la variabilidad glucémica de los individuos “sanos”. Aunque existen algunos estudios que ofrecen valores de referencia de la variabilidad glucémica para población no diabética (Zhou J et al, 2009; Zhou J et al, 2011; Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group, 2010; Hill NR et al, 2011) o que comparan los perfiles de glucemia de individuos diabéticos frente a individuos no diabéticos (Nomura K et al, 2011), no existe mucha evidencia científica sobre los valores de referencia de la variabilidad glucémica para poblaciones normales, esto es, para individuos tomados de la población general y no de un subgrupo de población determinado o de una muestra de sujetos enfermos.



Objetivos





OBJETIVOS

Objetivo principal:

- Proporcionar valores de referencia para los distintos índices de variabilidad glucémica en población normoglucémica.
 - Establecer percentiles por edad para dichos índices.

Objetivos secundarios:

- Analizar la correlación entre los distintos índices de variabilidad glucémica.
- Estudiar si existe asociación entre los niveles de variabilidad glucémica y la edad, el sexo, el IMC y los hábitos de vida (dieta, actividad física y consumo de alcohol y tabaco).







Justificación



JUSTIFICACIÓN

La importancia cada vez mayor de la variabilidad glucémica a la hora de evaluar el control glucémico y la certeza de que individuos catalogados como sanos rebasan con frecuencia los límites del rango euglucémico (Borg R et al, 2010; Nomura K et al, 2011) hacen necesario el establecimiento de unos límites de normalidad o referencia que permitan a los profesionales sanitarios discernir los valores patológicos de aquellos que no revisten importancia, así como fijar objetivos de tratamiento y control.

Asimismo, sabiendo que factores como la edad, el sexo o los estilos de vida son importantes determinantes del estado de salud de los individuos, para poder proporcionar valores de referencia es preciso conocer en qué medida las características individuales de los sujetos de una población repercuten sobre los niveles de variabilidad glucémica.

El presente estudio ofrece una excelente oportunidad para documentar los perfiles glucémicos en una muestra amplia de población general adulta, heterogénea y bien caracterizada. El análisis de estos perfiles, permitirá por tanto la elaboración de guías clínicas que puedan guiar las decisiones de los profesionales, teniendo en cuenta las posibles diferencias que pudiesen existir entre los diferentes subgrupos existentes, basados, por ejemplo, en la edad, el sexo o la exposición a factores como el ejercicio físico o el consumo de alcohol y tabaco.

La pertinencia del presente trabajo ha quedado contrastada al ser incluidos parte de los resultados obtenidos en el artículo “Glycemic variability and its association with demographics and lifestyles in a general adult population”, publicado en la revista especializada *Journal of Diabetes Science and Technology* en el mes de julio de 2017 (Gude F et al, 2017). (Anexo 3)





Material y métodos



1. MARCO DEL ESTUDIO

1.1 LOCALIZACIÓN GEOGRÁFICO-TEMPORAL

Este estudio fue llevado a cabo entre los años 2011 y 2015 en el municipio de A Estrada (Pontevedra, Galicia), situado en el noroeste de España, con un área aproximada de 282 Km², y una población adulta (18 años o más) de 18.474 habitantes en el año de comienzo del estudio.



Figura 11. Localización geográfica de A Estrada (adaptada de <http://turismogalicia.blogspot.com.es>).

La estructura demográfica de este municipio así como su pirámide poblacional en forma de bulbo a campana, muestran una población con una dinámica regresiva, con una marcada tendencia al envejecimiento y una presencia ligeramente mayor de población femenina, acentuándose esta diferencia en las edades más avanzadas. Un cuarto de la población de este municipio vive en el núcleo urbano principal y el resto en el entorno rural.

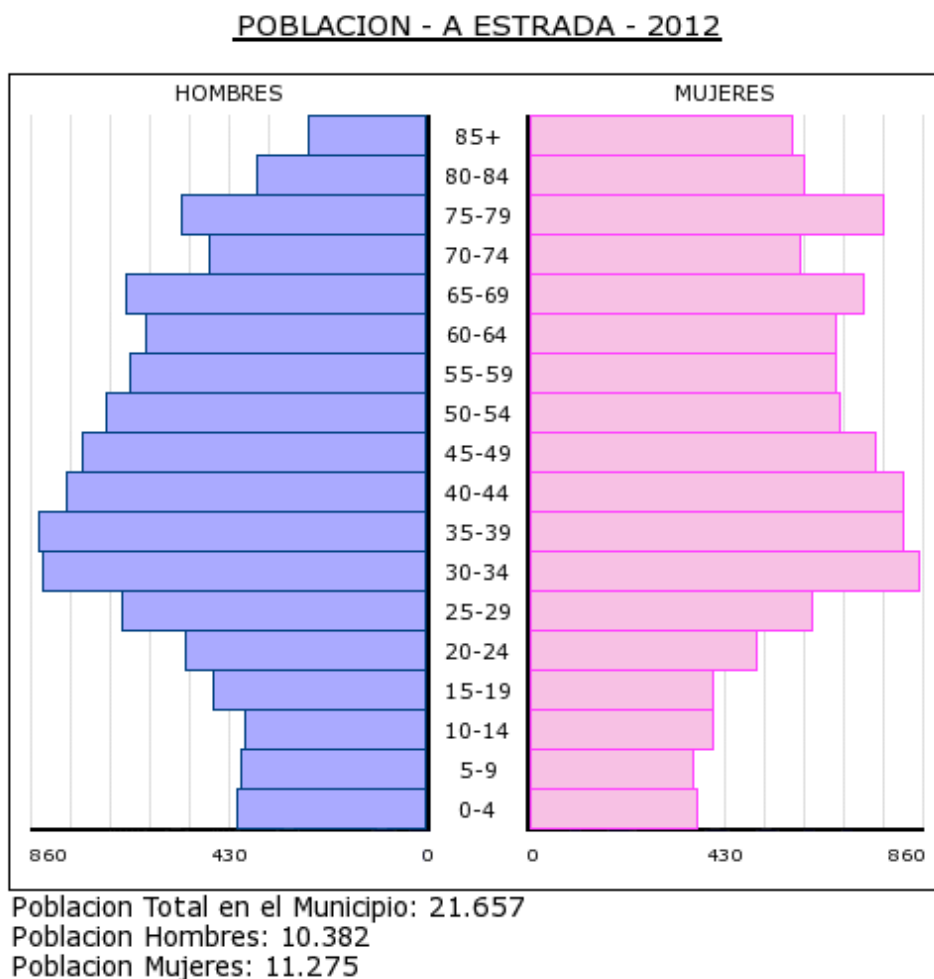


Figura 12. Pirámide poblacional del municipio de A Estrada separada por sexos. Adaptada de www.foro-ciudad.com

1.2 DISEÑO, ESTRUCTURA Y FINANCIACIÓN

El presente trabajo se integra dentro de un estudio mayor denominado AEGIS (A Estrada Glycation and Inflammation Study), compuesto a su vez por dos proyectos diferentes; en primer lugar el proyecto “Niveles de hemoglobina glicada y gap de glicación en relación con estilos de vida y las enfermedades prevalentes en la población general adulta”, cuyo investigador principal es el Dr. Francisco Gude Sampedro y que ha sido financiado por el Instituto de Salud Carlos III a través de la Red Española de Prevención y Promoción de la Salud en Atención Primaria (RedIAPP. RD12/0005/006) y mediante la subvención para Proyectos de Investigación en Salud (PI11/02219); en segundo lugar el estudio “Análisis del N-glicoma sérico en enfermedades prevalentes en la población. Análisis específico de la glicación de la IgE en enfermedades que cursan con aumento de su concentración sérica”, cuyo investigador principal es el Dr. Arturo González Quintela y que igualmente ha sido financiado a través del Instituto de Salud Carlos III mediante la subvención para Proyectos de Investigación en Salud (PI13/02594). Asimismo, para la realización del trabajo de campo, se contó con la ayuda, en forma de dispositivos de monitorización continua de glucosa, de Medtronic Ibérica S.A. Un

breve resumen del proyecto se encuentra publicado en www.clinicaltrials.gov con el código NCT01796184.

1.3 ASPECTOS ÉTICOS Y CONSENTIMIENTO INFORMADO

El estudio se realizó tras la autorización del Comité Ético correspondiente (Anexo 1), previa firma del consentimiento informado por los sujetos a estudio y en concordancia con la Declaración de Helsinki y las normas de la WHO para estudios observacionales.

Asimismo se garantizó en todo momento la confidencialidad de los datos obtenidos en el estudio conforme a lo que dispone la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal (15/1999 del 13 de Diciembre, LOPD).

Todos los pacientes fueron informados sobre los procedimientos del estudio antes de su inclusión en el mismo y dieron su autorización mediante la firma del consentimiento informado. Asimismo fueron informados del derecho a abandonar el estudio en el momento que consideren oportuno, sin menoscabo de la atención recibida en el futuro y sin ningún tipo de penalización asociada.

Los acontecimientos adversos, así como las desviaciones del protocolo fueron registrados y evaluados por el equipo responsable.

2. SELECCIÓN DE LA MUESTRA

El muestreo se realizó tomando como fuente de datos base el Registro de Tarjeta Sanitaria, que engloba más del 95% de la población de A Estrada y que contiene datos sobre el nombre, la fecha de nacimiento y la dirección de cada individuo presente en él. La muestra total de individuos contenidos en dicho registro ($n=18474$) fue estratificada por décadas de la vida de la siguiente manera: de 18 a 29 años, de 30 a 39 años, de 40 a 49 años, de 50 a 59 años, de 60 a 69 años, de 70 a 79 años y de 80 años en adelante. Posteriormente, mediante un programa informático se generó una muestra aleatoria de igual número de sujetos ($n=500$) para cada grupo de edad. El total de pacientes seleccionables para participar en el estudio fue de 3500. De esos 3500 sujetos, 876 no pudieron ser contactados por razones técnicas, geográficas u operativas, por lo que el número total de pacientes contactados fue de 2624, de los cuales sólo 2230 cumplieron los criterios de inclusión (ser no gestantes, ausencia de deterioro cognitivo severo y ausencia de neoplasias terminales o cualquier otra enfermedad incapacitante). Finalmente, 1516 pacientes aceptaron participar voluntariamente en el estudio general y 623 accedieron a la inserción del dispositivo de monitorización continua de la glucosa intersticial.

En el diagrama de flujo que se presenta a continuación se detalla esquemáticamente el proceso de selección de los participantes.

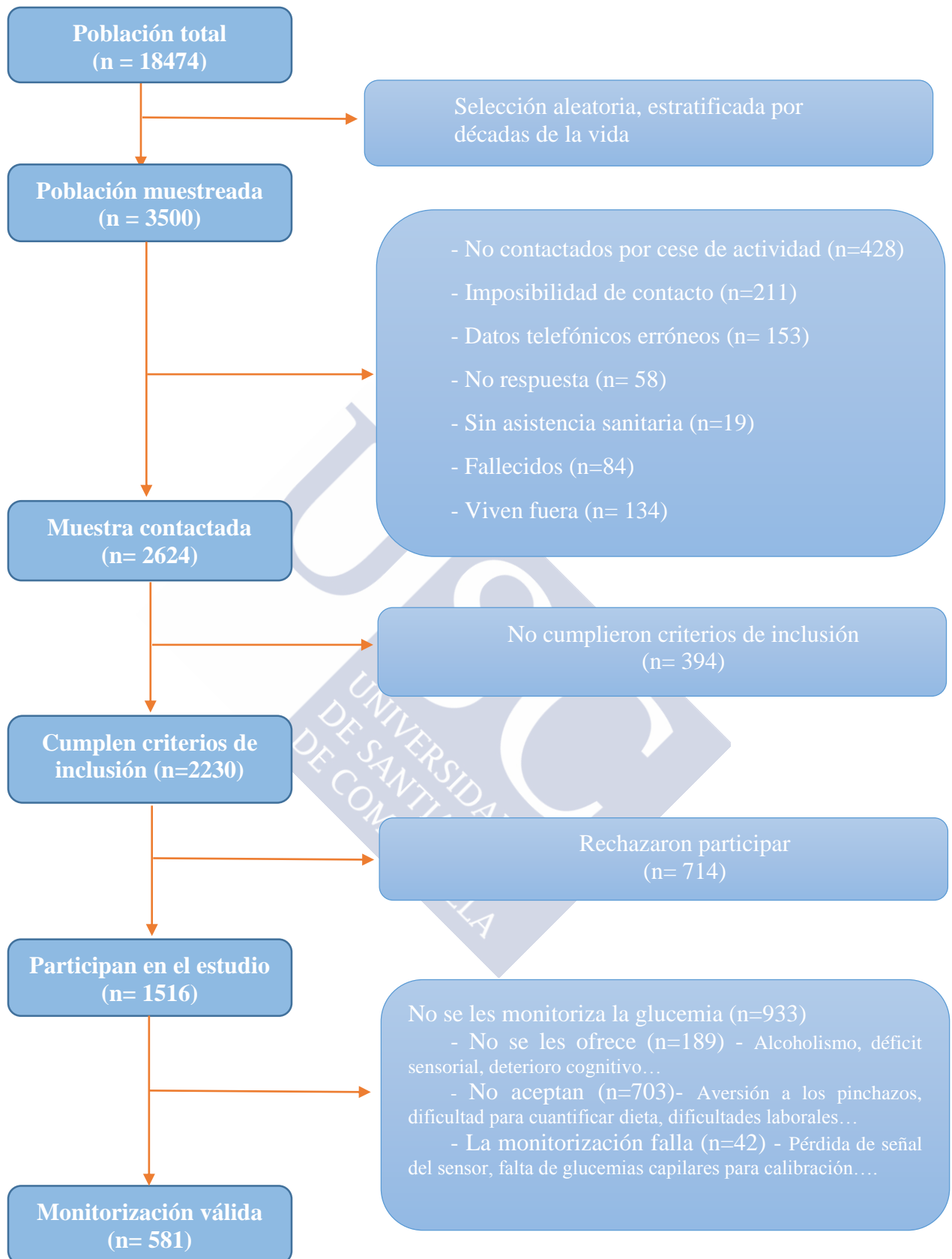


Figura 13. Diagrama de flujo de la selección de pacientes. Elaboración propia.

3. PROTOCOLO DEL ESTUDIO

Los sujetos seleccionables fueron invitados a participar en el estudio mediante contacto por correo ordinario o bien mediante captación en consulta por parte de su médico de cabecera en el contexto de una cita médica no integrada en el estudio. En un plazo máximo de 15 días tras ese primer contacto, se realizó una llamada telefónica al sujeto en cuestión para conocer si aceptaba participar en el estudio, y en caso de ser afirmativa su respuesta, para concertar la primera visita en el centro de salud de A Estrada.

En esta primera visita, tras una amplia explicación de las pruebas a realizar y la resolución de las dudas que pudieran surgir en el participante, se procedió a la firma del consentimiento informado. Tras la misma, mediante la aplicación de diversos cuestionarios, se procedió a elaborar una completa historia clínica del sujeto a estudio, recogiendo información sobre datos de filiación, antecedentes personales, enfermedades actuales y tratamiento actual. A continuación, se procedió a la venopunción del sujeto para la obtención de las muestras sanguíneas necesarias. Una vez conservadas las muestras biológicas, se recogieron datos antropométricos (peso, talla y perímetro abdominal) y se realizaron pruebas ambulatorias con la intención de caracterizar mejor la muestra (Electrocardiograma, índice tobillo-brazo y toma de tensión arterial). Para finalizar con la caracterización de los sujetos a estudio, se realizaron diversos cuestionarios concernientes a hábitos de vida tales como la realización de actividad física, el consumo de alcohol o el consumo de tabaco.

Una vez recogidos todos estos datos, a los participantes que cumpliesen los requisitos cognitivos y circunstanciales, y que accediesen a ello, se les insertó un dispositivo de monitorización continua de la glucosa intersticial, que sería retirado, previa extracción sanguínea, transcurridos 7 días desde su colocación, dando por finalizado así el paso del sujeto por la consulta del estudio.

En el siguiente esquema se muestra el diagrama de actividades del estudio.

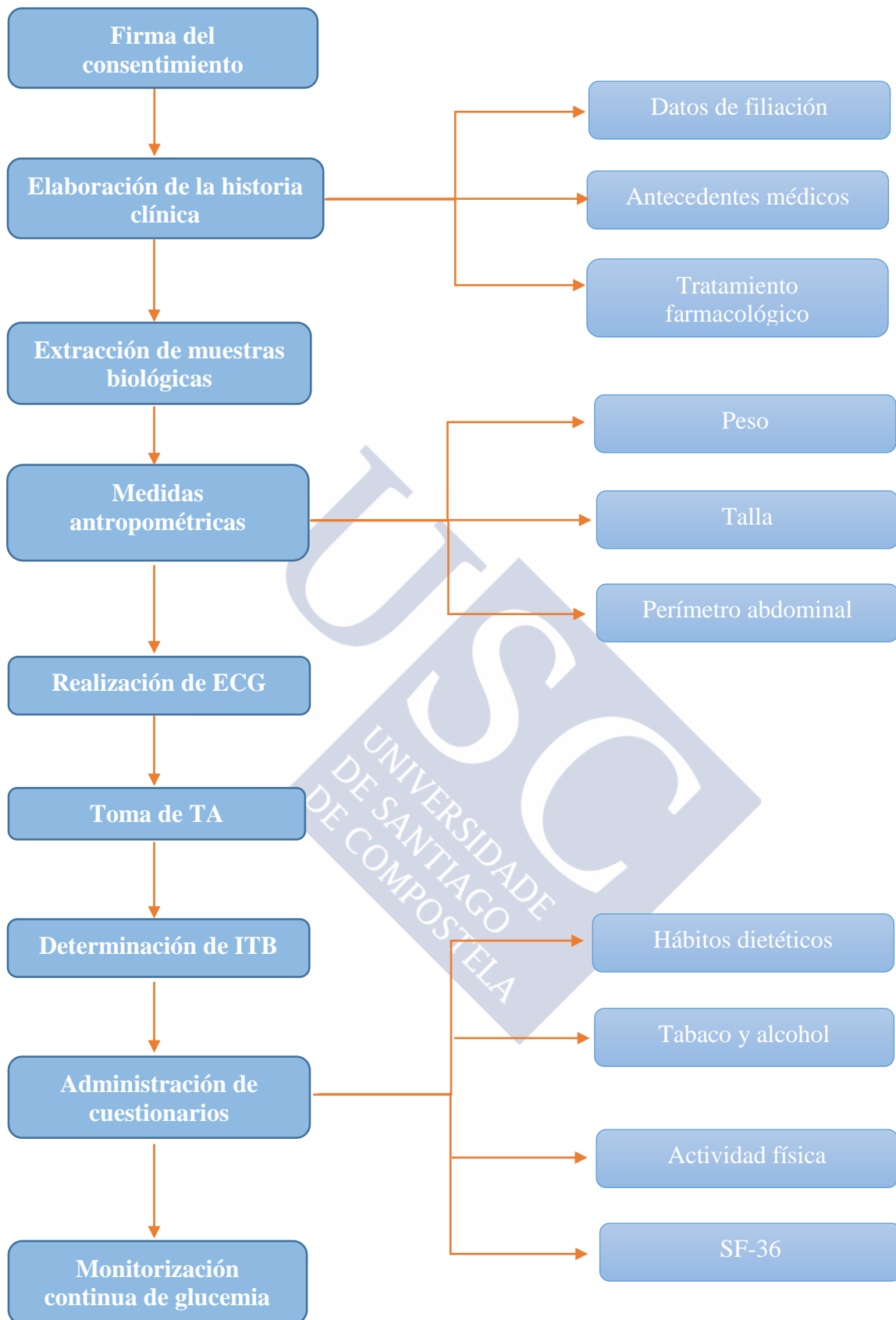


Figura 14. Diagrama de actividades del estudio. Elaboración propia

3.1 ELABORACIÓN DE LA HISTORIA CLÍNICA

Mediante la aplicación de distintos cuestionarios se recabó información correspondiente a las siguientes variables: sexo, edad, vías de contacto (número de teléfono, correo electrónico y dirección), antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular, antecedentes médicos personales y tratamiento farmacológico actual.

3.2 EXTRACCIÓN DE MUESTRAS BIOLÓGICAS

Se realizó una extracción de sangre venosa para determinación de glucosa, HbA1c y control de los principales marcadores de enfermedad, como pueden ser las enzimas hepáticas o el perfil lipídico.

Las determinaciones de glucosa en plasma se llevaron a cabo con el sistema ADVIA 2400 (Siemens), que utiliza el método enzimático de la glucosa oxidasa para determinar las concentraciones de glucosa.

La HbA1c se determinó por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) utilizando un analizador Menarini HA-8140 (Menarini diagnostics, Barcelona, España). Todos los valores de HbA1c fueron transformados de los valores de referencia de la Japanese Diabetes Society (JDS)/Japanese Society for Clinical Chemistry (JSCC) a los valores aportados por el DCCT utilizando la siguiente ecuación: $A1C_{NGSP} = 0.985 A1C_{(JDS/JSCC)} + 0.46\%$, en donde NGSP es el National Glycohemoglobin Standardization Program. (Hoelzel W et al, 2004).

3.3 OBTENCIÓN DE MEDIDAS ANTROPOMÉTRICAS

Para minimizar la probabilidad de error, todas las valoraciones antropométricas se realizaron bajo las mismas condiciones.

Para obtener el peso los sujetos debían estar descalzos y con ropa ligera. Para realizar la medición se utilizó una báscula romana con precisión de 0,1 kg y rango 1-150 kg.

Para medir la talla se utilizó un estadiómetro o tallímetro de 1 mm de precisión. Se situó al individuo en posición de bipedestación, con la espalda en contacto con el tallímetro y sin calzado. El brazo móvil del mismo se ajustó hasta tocar la parte superior de la cabeza y se midió la altura. En el momento de la lectura, el sujeto debía mirar al frente y hacer una inspiración profunda, a fin de compensar el acortamiento de los discos intervertebrales.

El IMC se halló mediante la aplicación de la siguiente fórmula:

$$IMC = \frac{\text{Peso (kg)}}{\text{Altura (m)}^2}$$

3.4 EVALUACIÓN DEL CONSUMO DE ALCOHOL Y TABACO

El consumo de tabaco se registró como el número de cigarrillos consumidos por día, semana, mes o año. Los sujetos fueron clasificados como fumadores, exfumadores y no fumadores.

Hemos catalogado como fumadores a aquellos individuos que habían fumado al menos 1 cigarrillo en los últimos 6 meses y con un consumo mayor de un cigarro a la semana. Dentro de este grupo se puede diferenciar a los fumadores diarios, que son aquellos que han fumado por lo menos un cigarrillo al día durante los últimos 6 meses, y a los fumadores ocasionales, que son aquellos fumadores con un consumo de tabaco menor a un cigarrillo al día. A efectos de clasificación y análisis los fumadores de menos de un cigarrillo a la semana fueron incluidos en el grupo de no fumadores.

Aquellos individuos, que siendo previamente fumadores habituales, habían abandonado el hábito completamente durante 1 año o más fueron considerados exfumadores. Por el contrario, los individuos que habían dejado el hábito tabáquico, pero para los que había transcurrido menos de un año desde su último cigarrillo, fueron considerados todavía fumadores.

El consumo de alcohol fue evaluado mediante el sistema de unidades estándar, que recoge el número de vasos de vino (~ 10 g), botellas de cerveza (~ 10 g), y las unidades de bebidas espirituosas (~ 20 g) consumidas regularmente por semana.

Los individuos con un consumo habitual de alcohol de 1-140 g/semana fueron considerados “bebedores moderados”; aquellos con un consumo de más de 140 g/semana fueron considerados “grandes bebedores”, y aquellos abstemios o con un consumo de alcohol muy ocasional fueron considerados conjuntamente “no bebedores”.

Aquellos participantes que habían dejado de consumir alcohol desde un periodo inferior a 6 meses fueron considerados todavía bebedores.

3.5 EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD FÍSICA

Los sujetos que participaron en el estudio completaron el Cuestionario Internacional de Evaluación de la Actividad Física (IPAQ: International Physical Activity Questionnaire), del que se extrajeron los METs (equivalente metabólico) y las horas por semana empleadas en la realización de actividades físicas vigorosas o moderadas y en caminar. Los cuestionarios empleados pueden descargarse gratuitamente a través de la web www.ipaq.ki.se.

Los cuestionarios internacionales sobre actividad física (International Physical Activity Questionnaire, IPAQ) tienen como finalidad proporcionar instrumentos comunes que puedan usarse para obtener información internacional comparable sobre la actividad física relacionada con la salud. Este cuestionario ha sido desarrollado como un instrumento para la evaluación transnacional de la actividad física y ha sido validado en 12 países (Craig CL et al, 2003).

El objetivo de aplicar este cuestionario fue conocer el nivel de actividad física de los sujetos en su vida cotidiana. Las preguntas fueron referidas a los últimos 7 días y solo se contabilizaron aquellas actividades que fueron realizadas por un tiempo igual o superior a 10 minutos seguidos.

Los MET son la razón entre el metabolismo de una persona durante la realización de un trabajo y su metabolismo basal. Un MET se define como el costo energético de estar sentado tranquilamente y es equivalente a un consumo de 1 kcal/kg/h. Se calcula que, en comparación con esta situación, el consumo calórico es unas 3 a 6 veces mayor (3-6 MET) cuando se realiza una actividad de intensidad moderada, y más de 6 veces mayor (> 6 MET) cuando se realiza una actividad vigorosa.

Se consideró como actividad física moderada aquella que hacía que los individuos respirasen algo más intensamente de lo normal (Ej. Baile, bicicleta estática o transportar pesos ligeros).

Se consideró actividad física vigorosa aquella que implicaba un esfuerzo físico mayor, haciendo precisa por parte de los sujetos una respiración mucho más fuerte de lo normal para satisfacer las demandas de oxígeno (Ej. Correr, nadar o andar en bici).

Los resultados del IPAQ pueden presentarse como una variable continua, asignándole a cada actividad realizada unos requerimientos energéticos, definidos en METs, y multiplicando éstos por los minutos durante los que se han desarrollado las mismas, de forma que alcancemos unos resultados en METs-minutos. Los resultados en METs-minutos son los equivalentes a las Kilocalorías para una persona de 60 kg.

Otra manera de presentar los resultados es transformarlos en una variable discreta, clasificando a los individuos en 3 categorías: Actividad física baja, actividad física moderada y actividad física intensa. Los distintos criterios utilizados para encuadrar a un sujeto en una u otra categoría se detallan a continuación:

3.5.1 Actividad física baja

- El sujeto no realiza ninguna actividad física.
- El sujeto realiza alguna actividad física, pero no la suficiente para introducirlo en cualquiera de las categorías restantes.

3.5.2 Actividad física moderada

- 3 días o más de actividad física vigorosa con una duración de al menos 20 minutos/día.
- 5 o más días de actividad física moderada y/o andar al menos 30 minutos/día.
- 5 o más días de cualquier combinación de andar, actividad física moderada y actividad física vigorosa sumando un mínimo total de al menos 600 Mets-minutos/semana.

3.5.3 Actividad física intensa

- 3 días o más de actividad física vigorosa sumando un mínimo total de actividad física de al menos 1500 METs-minutos/semana.
- 7 o más días de cualquier combinación de andar, actividad física moderada o actividad física vigorosa sumando un mínimo total de actividad física de al menos 3000 Mets-minutos/semana.

3.6 MONITORIZACIÓN CONTINUA DE LA GLUCOSA INTERSTICIAL

El sistema de monitorización utilizado está formado por 2 componentes: el iPro 2 de Medtronic, un dispositivo que recopila y almacena los datos del sensor de glucosa intersticial de forma ciega para su posterior análisis (retrospectivo), y el Sensor Enlite de Medtronic, que es el componente que está en contacto con el líquido intersticial.

Mediante la reacción de la glucosa con la enzima glucosa-oxidasa del sensor, el sistema genera un potencial eléctrico que se almacena en el iPro 2, para su posterior análisis y la inferencia de los valores de glucemia.

3.6.1 Inserción del sensor y conexión del dispositivo

El sensor debe insertarse en el abdomen, evitando la zona umbilical, los sitios donde la ropa puede rozar y apretar, zonas donde el cuerpo se doble, donde existan cicatrices, estrías o donde el tejido de la piel se haya endurecido. La piel ha de estar limpia y seca.

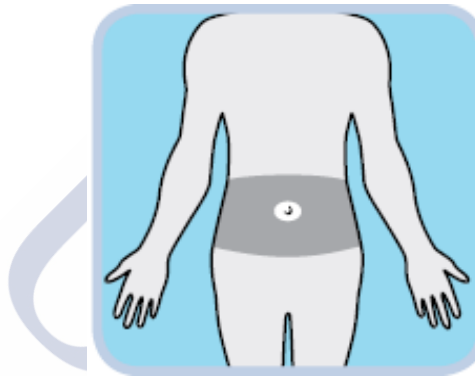


Figura 15. Zonas de inserción del sensor

Una vez que el sensor está insertado, se realiza la conexión del dispositivo al sensor. Para ello simplemente se debe encajar el dispositivo iPro 2 con el sensor.

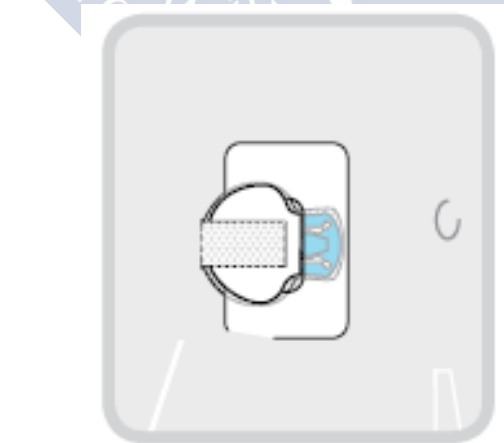


Figura 16. Conexión del dispositivo al sensor

A continuación verificar que la luz verde del CGMS parpadea, lo cual quiere decir que el sensor está completamente hidratado y el CGMS ha iniciado correctamente la medición.

3.6.2 Calibración del sensor

a) Primer día: el sujeto debe realizar 3 lecturas de glucemia capilar (1 hora después de la inserción del sensor; 3 horas después de la inserción del sensor y antes de medianoche).

b) Días restantes: cada participante debe registrar los valores de glucemia capilar antes de las comidas principales del día (desayuno, comida y cena).

Todos los controles de glucemia capilar se llevaron a cabo con el mismo medidor. El glucómetro utilizado fue el OneTouch Verio Pro de Lifescan (Johnson & Johnson Company) que se caracteriza por la exactitud de su tira reactiva y por el fácil uso para personas poco familiarizadas con este tipo de dispositivos.

Los individuos participantes recibieron tanto una explicación como una demostración sobre cómo realizar las glucemias capilares y sobre los momentos del día en los que debían ser realizadas.

Una vez que se le explicó a cada sujeto en qué consistía la monitorización y el procedimiento a seguir, se le entregó el diario (cuaderno de “Monitorización de Glucosa intersticial”) para anotar las glucemias capilares y el registro dietético.

3.6.3 Retirada del dispositivo y descarga de los datos

Transcurridos 7 días desde la inserción del sensor los participantes regresaron a la consulta del estudio, donde se les retiró el mismo y se les recogió el cuaderno de “Monitorización de Glucosa intersticial”.

Los datos recogidos por el dispositivo se descargaron a un software mediante una plataforma USB. Estos registros fueron calibrados con los datos de glucemia capilar aportados por los participantes, introduciéndolos manualmente en el mismo software.

Una vez descargada y calibrada la información de la CGM, el software CareLink iPro genera una serie de informes, uno de los cuales se muestra a continuación:

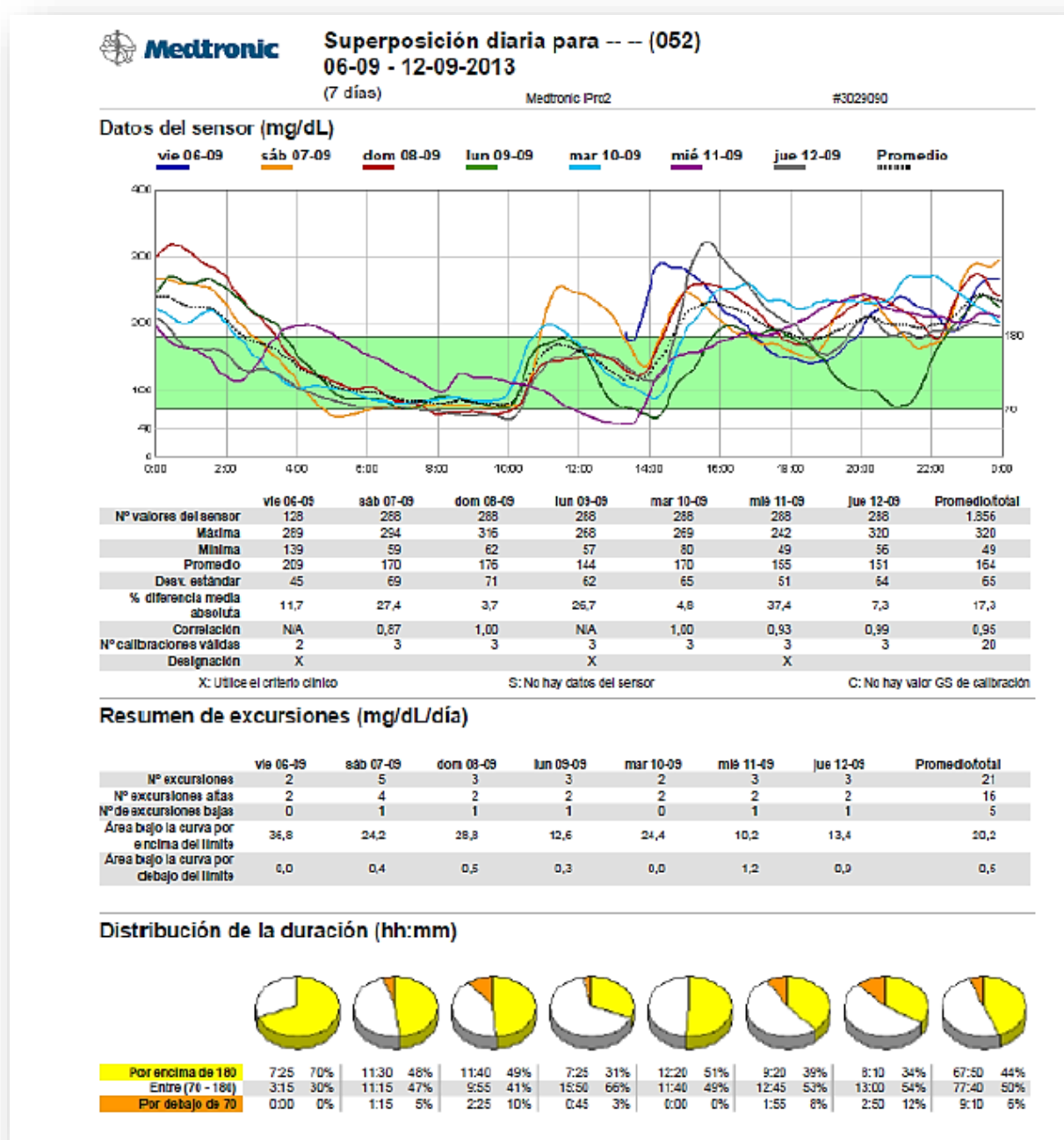


Figura 17. Informe generado por el software CareLink iPro de Medtronic tras finalizar la CMG. Elaboración propia. Software disponible en <https://carelink.minimed.eu>

3.6.4 Evaluación de la dieta

En el registro dietético empleado en el presente estudio, los individuos debían anotar detalladamente todo lo que comían y bebían durante los 6 días que duró la monitorización indicando:

- Cantidades de alimentos y bebidas ingeridas durante el periodo estudiado.

- b) Modo de elaboración de las comidas: ingredientes, forma de cocción, salsas empleadas y marcas de los productos en caso de ser preciso
- c) Hora de todas las comidas realizadas.

Los participantes fueron informados de que no realizaran cambios en su dieta habitual.

Coincidiendo con la retirada del dispositivo de monitorización se revisó el registro dietético conjuntamente con el sujeto para recabar información sobre cantidades y forma de elaboración de los alimentos que pudiesen estar incompletas. En aquellos registros incompletos la cuantificación de las cantidades de alimentos se realizó con la ayuda de un método visual consistente en un libro con una serie de fotografías de alimentos y platos servidos, de diferentes tamaños, a través del cual los participantes podían indicar de forma visual la cantidad de alimento ingerida. El libro contenía 504 fotografías a color de alimentos de consumo frecuente y de todos los grupos alimentarios

La transformación de alimentos en nutrientes se llevó a cabo mediante el programa informático Dietowin 7.1. El programa de Dietoterapia Personalizada Dietowin apareció en el mercado médico español en 1991 y desde su creación ha presentado 8 nuevas versiones, adaptándose a los nuevos requerimientos informáticos y del usuario.

3.6.5 Parámetro utilizado para evaluar la precisión de la CGM

Para la evaluación de la exactitud de los datos obtenidos mediante el dispositivo de monitorización continua de la glucosa hemos utilizado el porcentaje MARD (Mean Absolute Relative Difference). El MARD está basado en la comparación de medidas pareadas, una proveniente del CGMS y otra medida, que en condiciones ideales sería el valor real de glucosa. Desafortunadamente, en este tipo de trabajos, el valor real de glucosa no siempre está en disposición de ser conocido, por lo que se sustituye por una medida conocida como “de referencia”, la cual se supone muy cercana al valor real. Para este estudio utilizamos como medida de referencia los valores provenientes de la automedición de la glucemia capilar, quedando la fórmula resultante de la siguiente forma:

$$MARD = \frac{1}{N} \sum_{k=1}^N 100 \times \frac{(y_{CGM}(t_k) - y_{ref}(t_k))}{y_{ref}(t_k)}$$

4. Análisis de los datos

4.1 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los resultados de las variables continuas se expresan en medias \pm DE si las distribuciones se acercan a la normalidad o en medianas (percentil25, percentil75), si las distribuciones son asimétricas. Para las variables cualitativas, los resultados se expresan en frecuencias absolutas y en porcentajes.

Específicamente, para describir los diferentes índices de variabilidad glucémica se utilizaron las medias y DE, los percentiles (P5, P25, P50, P75, P95) y valores mínimo y máximo de las distribuciones. Para su descripción gráfica se han utilizado funciones de densidad.

Para evaluar qué variables están asociadas a la variabilidad glucémica se han utilizado modelos de regresión distribucional. Para ello, tanto en el contexto univariado como en el multivariado, se han utilizado GAMLSS ("Generalized Additive Models for Location Scale and Shape") (Rigby RA, 2005), que permiten modelizar, no sólo la respuesta media, sino también otros parámetros de la distribución como la varianza ("Scale"), y los índices de asimetría o curtosis ("Shape") como una función de un paquete de variables explicativas. Estos modelos permiten además, elegir entre más de 80 distribuciones diferentes, aquella que se ajusta mejor a los datos. Los predictores que se han introducido en el análisis multivariado han sido: edad (años), sexo, IMC (Kg/m²), nivel de actividad física, consumo de tabaco y alcohol, y consumo de calorías, ajustando en todos los casos por los niveles de glucemia en ayunas (mg/dl). La influencia de estas covariables se han modelado mediante una constante, o bien como funciones lineales o mediante cubic splines de la covariables.

La bondad de ajuste de los diferentes modelos se evaluó mediante el Generalized Akaike Information Criterion (GAIC), y "Q-Q plots". Se utilizaron los "worm plots" como herramienta diagnóstica en la selección de los modelos. (van Buuren S, 2001)

Estos modelos han sido también utilizados para estimar las curvas percentiladas de los índices de variabilidad glucémica, como una extensión del método de mínimos cuadrados. De esta forma, se hallaron las curvas para los percentiles 2.5, 5, 10, 25, 50, 75, 90, 95 y 97.5

Para el análisis de los datos se utilizó el paquete "gamlss", que está disponible libremente bajo el software estadístico R (version 3.0.2; R Foundation, <http://www.r-project.org>).

4.2 MEDIDAS DE VG UTILIZADAS

Tras la descarga de los datos del CGMS se calcularon los siguientes índices: SD, CV, IQR, AUC, M-Value, J-index, MAGE, MAG, ADRR, GRADE, MODD, CONGA y LI. Las fórmulas matemáticas de los distintos parámetros de cuantificación de la VG fueron tomadas de sus

publicaciones originales para su inclusión en el paquete estadístico “R”, el cual está disponible gratuitamente para su uso no comercial. El script utilizado para dicho cálculo se puede consultar en la sección de anexos de este trabajo (Anexo 2).

Entre los índices anteriormente descritos se pueden diferenciar medidas de variabilidad propiamente dichas (SD, CV, IQR, AUC, MAGE, MAG, CONGA y MODD) y medidas de control glucémico (M-Value, J-index, ADRR, GRADE y LI). A pesar de estas distinciones la totalidad de los índices fue incluida en el análisis, puesto que un mal control glucémico acarreará inevitablemente una mayor variabilidad. Otra razón para incluir las medidas de riesgo en el análisis es su elevada correlación con los índices de variabilidad propiamente dichos y su uso en la práctica clínica, dado que uno de los objetivos de este trabajo es poder proporcionar valores de referencia que faciliten la labor de los facultativos a la hora de marcar metas en el control de la variabilidad glucémica y de los patrones glucémicos generales. Tanto el HBGI como el LBG, descritos en la introducción, fueron excluidos del análisis pues se trata más de predictores de eventos adversos (hipo e hiperglucemias) que de índices de variabilidad o indicadores del control glucémico.

4.3 Evaluación del status glucémico

El disponer de una muestra de población general suponía también el escollo de estar analizando datos provenientes de individuos no exentos de patología, por lo que, dado que nuestro objetivo es proporcionar valores de referencia para los distintos parámetros de cuantificación de la variabilidad glucémica, hemos prestado especial atención a la DM, por estar documentado en la literatura que los valores de variabilidad se alteran a medida que progresa el status glucémico, desde la normoglucemia hasta la DM (Wang C et al, 2012). Los distintos participantes se dividieron en 3 grupos en función de su status glucémico (diabéticos, prediabéticos y normoglucémicos). La pertenencia de un participante a uno u otro grupo se determinó mediante dos parámetros: la existencia de un diagnóstico de DM previo (sin atender a si se trataba de DM tipo I o DM tipo II) y los niveles de HbA1c. Aquellos pacientes con niveles de HbA1c $\geq 6,5$ fueron considerados diabéticos; aquellos con niveles de HbA1c $\geq 5,7$ pero $< 6,5$ fueron considerados prediabéticos y, por último, el resto de valores de HbA1c se consideraron valores correspondientes con el status de normoglucemia.





Resultados



1. Descripción de la muestra y de la monitorización

La muestra final del estudio estuvo compuesta por 581 individuos que realizaron el protocolo del estudio completo y obtuvieron datos válidos tras la monitorización de la glucosa intersticial.

La duración media de la monitorización continua de la glucosa fue de 5,8 días, consiguiendo todos los participantes un mínimo de 2 días completos de monitorización. La precisión global de las monitorizaciones, expresada a través del MARD fue del 7,9%. Esta precisión fue mayor durante los periodos de euglucemia (MARD = 7,8%) e hiperglucemia (MARD = 9,5%) y descendió notablemente durante los periodos de hipoglucemia (MARD = 29,2%).

La edad media \pm DE de los participantes fue 48 ± 15 años, observándose una mayor participación en los grupos pertenecientes a las décadas centrales de la vida, desde los 30 a los 60 años, y disminuyendo a medida que nos acercamos a los extremos. En la tabla 6 se muestra la distribución de la muestra por grupos de edad.

Tabla 6. Estratificación de los participantes por grupos de edad.

Grupo de edad	Frecuencia	Porcentaje
18 a 29 años	71	12,2
30 a 39 años	103	17,7
40 a 49 años	135	23,2
50 a 59 años	121	20,8
≥ 60 años	151	26,0

La participación de las mujeres fue mayor ($n=361$), constituyendo éstas el 62,1% del total de la muestra.

El peso medio en la muestra final fue de 75 ± 16 kg y la talla media fue de 164 ± 9 cm, lo que resulta en un IMC medio de $28,2 \pm 5,1$ kg/m², correspondiente al rango de sobrepeso. En la tabla 7 se muestran las frecuencias y porcentajes obtenidos al agrupar a los distintos individuos en función de su IMC.

Tabla 7. Estratificación de los participantes en función de su IMC

Rango de IMC	Frecuencia	Porcentaje
Normopeso	165	28,4
Sobrepeso	217	37,3
Obesidad	199	34,3

Normopeso (IMC = 18,5 - 24,9 kg/m²); Sobrepeso (IMC = 25- 29,9 kg/m²); Obesidad (IMC ≥ 30 kg/m²)

La distribución de los hábitos de vida en la muestra total se detalla en la tabla 8. El análisis de la dieta se presenta en la tabla 9 expresado como la media (DE) de las calorías ingeridas, así como el porcentaje medio (DE) de nutrientes que componen la dieta. Los datos referentes a la dieta se presentan por separado para cada uno de los sexos dadas las diferencias existentes entre los mismos a nivel de requerimientos energéticos.

Tabla 8. Distribución de los diferentes hábitos de vida entre los participantes del estudio.

Variable	Frecuencia	Porcentaje
ACTIVIDAD FÍSICA		
Baja	209	36,0
Moderada	223	38,4
Alta	149	25,6
CONSUMO DE TABACO		
No fumadores	309	53,2
Exfumadores	154	26,5
Fumadores	118	20,3
CONSUMO DE ALCOHOL		
No bebedores	229	39,4
Bebedores moderados	281	48,4
Grandes bebedores	71	12,2

Actividad física alta (3 días o más de actividad física vigorosa sumando un mínimo total de al menos 1500 METs-minutos/semana, o 7 días o más de cualquier combinación de andar, actividad física moderada o actividad física vigorosa sumando un mínimo total de al menos 3000 Mets-minutos/semana); **Actividad física moderada** (3 días o más de actividad física vigorosa con una duración de al menos 20 minutos por día o 5 días o más de intensidad física moderada y/o andar al menos 30 minutos por día o 5 días o más de cualquier combinación de andar, actividad física moderada y actividad física vigorosa sumando un mínimo total de al menos 600 Mets-minutos/semana); **Actividad física baja** (el individuo no realiza ninguna actividad física o realiza actividad física insuficiente para ser encuadrado en los dos grupos anteriores). **No fumadores** (nunca han fumado o fuman < 1 cigarrillo/semana); **Exfumadores** (Abandonaron el hábito tabáquico hace más de 1 año); **Fumadores** (sujetos que fuman mínimo 1 cigarrillo a la semana y aquellos que habiendo cesado el hábito tabáquico eran fumadores hace menos de 1 año). **Grandes bebedores** (consumo de alcohol > 140 gr/semana); **Bebedores moderados** (consumo de alcohol de 1-140 gr/semana); **No bebedores** (abstemios o consumo de alcohol < 1 gr/semana).

Tabla 9. Calorías totales consumidas en la dieta y porcentaje de macronutrientes que componen la misma.

Variable	Media	DE
DIETA EN MUJERES		
Calorías totales	1857	418
Carbohidratos	48	5
Lípidos	34	5
Proteínas	18	3
Fibra	19,1	7,4
DIETA EN HOMBRES		
Calorías totales	2414	511
Carbohidratos	47	6
Lípidos	35	5
Proteínas	18	3
Fibra	20,7	8,4

Los carbohidratos, lípidos y proteínas se expresaron como el porcentaje del total de macronutrientes que representaban. La fibra se expresó en gramos presentes por cada 1000 calorías ingeridas.

En la tabla 10 se presenta la distribución del status glucémico a lo largo de la muestra, agrupando a los pacientes en 3 grandes grupos: normoglucémicos, prediabéticos y diabéticos (sin realizar distinción entre diabetes tipo 1 y diabetes tipo 2).

Tabla 10. Clasificación de los participantes en función de su status glucémico.

Status glucémico	Frecuencia	Porcentaje
Normoglucémicos	430	74,0
Prediabéticos	81	14,0
Diabéticos	70	12,0

Diabéticos: Sujetos con diagnóstico previo de DM y/o niveles de HbA1c iguales o superiores a 6,5; Prediabéticos: Sujetos con niveles de HbA1c iguales o superiores a 5,7 pero menores a 6,5; Normoglucémicos: Resto de sujetos.

La diferencia documentada que existe en los valores de variabilidad glucémica en función del status glucémico hace conveniente presentar los resultados de este estudio de manera independiente para cada uno de los grupos, por lo que en la tablas 11 y 12 se muestra la distribución de las variables anteriormente descritas para cada uno de los diferentes grupos por separado.

Tabla 11. Distribución de la edad, el sexo, el IMC y los hábitos de vida en los sujetos de la muestra, segmentados en función de su status glucémico.

Variable	Normoglucémicos (n=430)	Prediabéticos (n=81)	Diabéticos (n=70)
GRUPOS DE EDAD			
18-29	69 (16%)	1 (1%)	1 (1%)
30-39	94 (22%)	7 (9%)	2 (3%)
40-49	113 (26%)	13 (16%)	9 (13%)
50-59	87 (20%)	15 (18%)	19 (27%)
≥ 60	67 (16%)	45 (56%)	39 (56%)
SEXO			
Hombre	160 (37%)	25 (31%)	35 (50%)
Mujer	270 (63%)	56 (69%)	35 (50%)
IMC			
Normopeso	155 (36%)	4 (5%)	6 (8%)
Sobrepeso	164 (38%)	30 (37%)	23 (33%)
Obesidad	111 (26%)	47 (58%)	41 (59%)
ACTIVIDAD FÍSICA			
Baja	153 (36%)	30 (37%)	26 (37%)
Moderada	161 (37%)	31 (38%)	31 (44%)
Alta	116 (27%)	20 (25%)	13 (19%)
CONSUMO DE TABACO			
No fumadores	221 (51%)	50 (62%)	38 (54%)
Exfumadores	110 (26%)	23 (28%)	21 (30%)
Fumadores	99 (23%)	8 (10%)	11 (16%)
CONSUMO DE ALCOHOL			
No bebedores	161 (37%)	37 (46%)	31 (44%)
Bebedores moderados	219 (51%)	35 (43%)	27 (39%)
Grandes bebedores	50 (12%)	9 (11%)	12 (17%)

Normopeso (IMC = 18,5 - 24,9 kg/m^2); Sobrepeso (IMC = 25- 29,9 kg/m^2); Obesidad (IMC ≥ 30 kg/m^2); Actividad física alta (3 días o más de actividad física vigorosa sumando un mínimo total de al menos 1500 METs-minutos/semana, o 7 días o más de cualquier combinación de andar, actividad física moderada o actividad física vigorosa sumando un mínimo total de al menos 3000 Mets-minutos/semana); Actividad física moderada (3 días o más de actividad física vigorosa con una duración de al menos 20 minutos por día o 5 días o más de intensidad física moderada y/o andar al menos 30 minutos por día o 5 días o más de cualquier combinación de andar, actividad física moderada y actividad física vigorosa sumando un mínimo total de al menos 600 Mets-minutos/semana); Actividad física baja (el individuo no realiza ninguna actividad física o realiza actividad física insuficiente para ser encuadrado en los dos grupos anteriores); No fumadores (nunca han fumado o fuman < 1 cigarrillo/semana); Exfumadores (Abandonaron el hábito tabáquico hace más de 1 año); Fumadores (sujetos que fuman mínimo 1 cigarrillo/semana y aquellos que habiendo cesado el hábito tabáquico eran fumadores hace menos de 1 año); Grandes bebedores (consumo de alcohol > 140 gr/semana); Bebedores moderados (consumo de alcohol de 1-140 gr/semana); No bebedores (abstemios o consumo de alcohol < 1 gr/semana). Los datos se presentan como la frecuencia acompañada del porcentaje.

Tabla 12. Calorías totales consumidas en la dieta y porcentaje de macronutrientes que componen la misma.

Variable	Normoglucémicos (n=430)	Prediabéticos (n=81)	Diabéticos (n=70)
DIETA EN MUJERES			
Calorías totales	1909 ± 420	1783 ± 414	1578 ± 265
Carbohidratos	49 ± 5	48 ± 6	47 ± 6
Lípidos	34 ± 5	33 ± 5	32 ± 5
Proteínas	18 ± 3	19 ± 3	21 ± 3
Fibra	19 ± 7	19 ± 8	20 ± 7
DIETA EN HOMBRES			
Calorías totales	2486 ± 489	2379 ± 530	2116 ± 497
Carbohidratos	47 ± 6	47 ± 6	45 ± 6
Lípidos	35 ± 5	34 ± 5	35 ± 5
Proteínas	18 ± 3	19 ± 3	20 ± 3
Fibra	20 ± 7	26 ± 13	21 ± 9

Los distintos datos se expresaron como la media de la variable acompañada de su desviación estándar. Los carbohidratos, lípidos y proteínas figuran como el porcentaje del total de macronutrientes que representaban. La fibra figura como los gramos presentes por cada 1000 calorías ingeridas.

Se observa que a medida que aumenta la edad aumenta la proporción de individuos que presentan alteraciones en el metabolismo de la glucosa. Asimismo, los individuos prediabéticos o diabéticos presentaban una mayor proporción de sobrepeso y obesidad. El consumo de tabaco disminuye en los individuos que padecen alguna alteración del metabolismo de la glucosa. En cuanto a la dieta se aprecia una disminución en el total de calorías ingeridas a medida que progresa el status diabético.

2. Índices de variabilidad glucémica

De manera individual para cada índice, se ha descrito gráficamente la distribución de los valores obtenidos en función del status glucémico, acompañando dicha figura de una tabla con los estadísticos resumen para cada uno de los grupos (normoglucemia, prediabetes y diabetes). A continuación, para los individuos normoglucémicos de la muestra, se ha realizado un análisis univariante en el que describen mediante tablas los valores de cada índice en función de las diferentes variables estudiadas y un análisis multivariante en el que se ha estudiado si existe asociación entre estas variables y los niveles de variabilidad glucémica. Por último, se han descrito mediante tablas y figuras los valores de referencia para los distintos índices de variabilidad glucémica en población normoglucémica percentilados por edades.

2.1 SD

2.1.1 Descripción de SD acorde al status glucémico

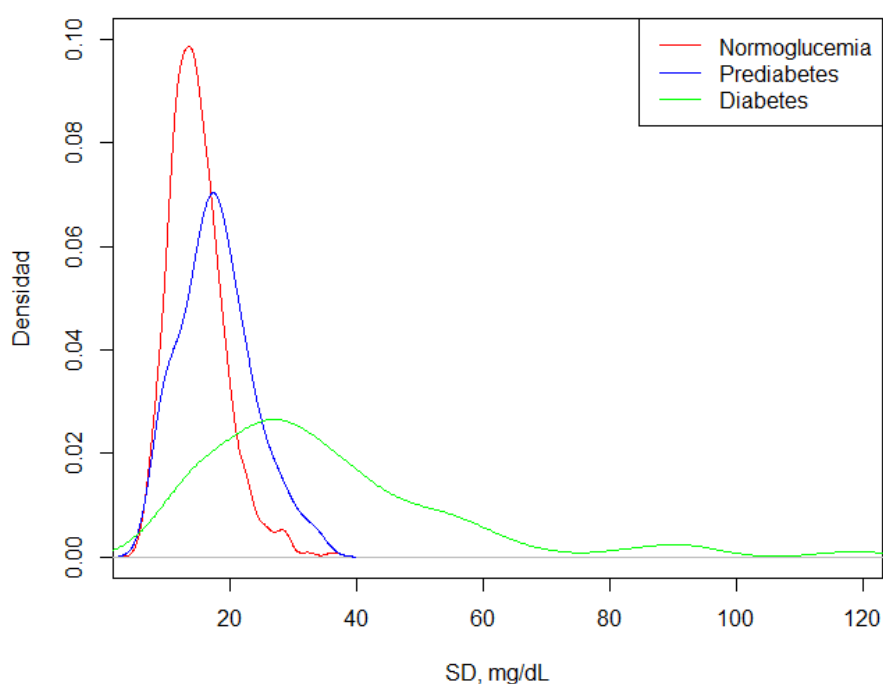


Figura 18. Distribución de los valores de SD para los individuos de la muestra en función del status glucémico.

Tabla 13. Valores medios de SD y percentiles de SD para los individuos de la muestra en función de su status glucémico.

	Normoglucémicos	Prediabéticos	Diabéticos
Media (mg/dl)	14,9	18,0	35,2
DE (mg/dl)	4,4	5,8	20,4
Mínimo (mg/dl)	6,2	8,7	9,9
P5 (mg/dl)	8,7	8,9	13,1
P25 (mg/dl)	11,7	14,2	23,1
P50 (mg/dl)	14,4	17,6	30,1
P75 (mg/dl)	17,2	21,6	43,2
P95 (mg/dl)	22,8	29,4	86,9
Máximo	36,5	33,7	118,7

Valores expresados en mg/dl

Se observa que los valores de SD aumentan a medida que el status glucémico progresa de normoglucemia a prediabetes y diabetes, siendo este incremento mucho más notorio en los pacientes con diabetes. La distribución de los valores de la SD entre los individuos normoglucémicos de la muestra se ajusta a una distribución “Log normal”, por lo que el análisis de los datos se realizó teniendo en cuenta dicha distribución.

2.1.2 Descripción de SD en los sujetos normoglucémicos de la muestra

Tabla 14. Valores medios de SD y distintos percentiles para los individuos normoglucémicos de la muestra en función de las distintas variables categóricas estudiadas

Variable	Media (DE)	P50 (P25 - P75)	Mínimo - Máximo
GRUPOS DE EDAD			
18-29	14,0 (4,4)	13,5 (10,9 - 17,1)	(6,4 - 36,5)
30-39	14,9 (4,1)	14,7 (11,7 - 17,0)	(8,3 - 32,4)
40-49	14,9 (4,7)	14,0 (11,6 - 17,3)	(6,2 - 28,5)
50-59	15,6 (4,2)	15,0 (12,7 - 18,0)	(6,7 - 29,3)
≥ 60	15,2 (4,6)	14,6 (12,1 - 17,8)	(7,8 - 28,9)
SEXO			
Hombre	14,6 (4,1)	14,4 (11,7 - 17,0)	(6,2 - 25,7)
Mujer	15,1 (4,6)	14,4 (11,8 - 17,3)	(6,7 - 36,5)
IMC			
Normopeso	15,0 (4,2)	14,5 (12,2 - 17,6)	(6,4 - 32,4)
Sobrepeso	15,0 (4,6)	14,3 (11,7 - 17,1)	(7,5 - 36,5)
Obesidad	14,8 (4,5)	14,4 (11,5 - 17,0)	(6,2 - 28,9)
ACTIVIDAD FÍSICA			
Baja	15,3 (4,5)	14,4 (12,0 - 17,6)	(6,2 - 28,9)
Moderada	15,0 (4,6)	14,8 (11,7 - 17,3)	(6,7 - 36,5)
Intensa	14,4 (4,0)	13,9 (11,5 - 16,6)	(6,4 - 26,7)
CALORÍAS DIETA HOMBRES			
Mín (1539) - P25 (2112,25)	14,3 (3,9)	13,6 (11,6 - 16,4)	(7,9 - 24,3)
P25 (2112,25) - P75 (2799,75)	14,8 (4,0)	14,7 (12,0 - 17,8)	(6,4 - 23,0)
P75 (2799,75) - Máx (4358)	14,2 (4,5)	13,9 (11,2 - 15,8)	(6,2 - 25,7)
CALORÍAS DIETA MUJER			
Mín (907) - P25 (1636,5)	15,9 (4,5)	15,3 (12,5 - 18,0)	(8,4 - 29,3)
P25 (1636,5) - P75 (2188,5)	15,4 (4,9)	14,8 (12,1 - 17,3)	(6,7 - 36,5)
P75 (2188,5) - Máx (3541)	14,2 (3,9)	13,3 (11,5 - 16,1)	(7,5 - 26,3)
CONSUMO DE ALCOHOL			
No bebedores	14,9 (4,0)	14,6 (12,0 - 17,1)	(8,0 - 29,3)
Bebedores moderados	15,3 (4,8)	14,5 (11,9 - 17,9)	(6,2 - 36,5)
Grandes bebedores	13,6 (3,8)	13,9 (11,0 - 15,4)	(7,2 - 23,0)
CONSUMO DE TABACO			
No fumadores	15,3 (4,5)	14,8 (12,4 - 17,4)	(7,6 - 36,5)
Exfumadores	14,4 (4,7)	13,5 (11,4 - 17,4)	(6,4 - 32,4)
Fumadores	14,6 (4,0)	14,3 (12,0 - 16,8)	(6,2 - 28,4)

Valores en mg/dl. Normopeso (IMC = 18,5 - 24,9 kg/m²); Sobrepeso (IMC = 25 - 29,9 kg/m²); Obesidad (IMC ≥ 30 kg/m²). Niveles de actividad física extraídos del cuestionario IPAQ. No fumadores (nunca han fumado o fuman < 1 cigarrillo/semana); Exfumadores (Dejaron de fumar hace más de 1 año); Fumadores (sujetos que fuman ≥ 1 cigarrillo/semana y aquellos que habiendo dejado el hábito fumaban hace menos de 1 año). Grandes bebedores (consumo de alcohol > 140 gr/semana); Bebedores moderados (consumo de alcohol de 1-140 gr/semana); No bebedores (abstemios o consumo de alcohol < 1 gr/semana). El consumo de calorías se expresó en forma de percentiles y se separó por sexos debido a los diferentes requerimientos energéticos de los mismos.

2.1.3 Análisis multivariante de SD en los sujetos normoglucémicos de la muestra

Tabla 15. Resultados del análisis multivariante

Variable	Coficiente	Error estándar	P valor
GLUCEMIA EN AYUNAS, mg/dl	$1,290 e^{-3}$	$1,648 e^{-3}$	0,434
EDAD, años	$7,805 e^{-4}$	$1,167 e^{-3}$	0,504
SEXO			
Mujer	Ref.		
Hombre	$3,206 e^{-2}$	$3,622 e^{-2}$	0,377
IMC	$1,134 e^{-3}$	$3,174 e^{-3}$	0,721
NIVEL DE ACTIVIDAD FÍSICA			
Baja	Ref.		
Moderada	$-9,821 e^{-3}$	$3,168 e^{-2}$	0,757
Intensa	$-2,828 e^{-2}$	$3,505 e^{-2}$	0,420
CONSUMO DE TABACO			
No fumadores	Ref.		
Exfumadores	$-6,816 e^{-2}$	$3,343 e^{-2}$	0,042 **
Fumadores	$-3,400 e^{-2}$	$3,523 e^{-2}$	0,335
CONSUMO DE ALCOHOL			
No bebedores	Ref.		
Bebedores moderados	$2,545 e^{-2}$	$3,054 e^{-2}$	0,405
Grandes bebedores	$-6,510 e^{-2}$	$5,182 e^{-2}$	0,210
CONSUMO DE CALORÍAS	$-1,012 e^{-4}$	$3,159 e^{-5}$	0,002 **

Actividad física intensa (3 días o más de actividad física vigorosa sumando un mínimo total de al menos 1500 METs-minutos/semana, o 7 días o más de cualquier combinación de andar, actividad física moderada o actividad física vigorosa sumando un mínimo total de al menos 3000 Mets-minutos/semana); **Actividad física moderada** (3 días o más de actividad física vigorosa con una duración de al menos 20 minutos por día o 5 días o más de intensidad física moderada y/o andar al menos 30 minutos por día o 5 días o más de cualquier combinación de andar, actividad física moderada y actividad física vigorosa sumando un mínimo total de al menos 600 Mets-minutos/semana); **Actividad física baja** (el individuo no realiza ninguna actividad física o realiza actividad física insuficiente para ser encuadrado en los dos grupos anteriores). **No fumadores** (nunca han fumado o fuman < 1 cigarrillo/semana); **Exfumadores** (Abandonaron el hábito tabáquico hace más de 1 año); **Fumadores** (sujetos que fuman mínimo 1 cigarrillo/semana y aquellos que habiendo cesado el hábito tabáquico eran fumadores hace menos de 1 año). **Grandes bebedores** (consumo de alcohol > 140 gr/semana); **Bebedores moderados** (consumo de alcohol de 1-140 gr/semana); **No bebedores** (abstemios o consumo de alcohol < 1 gr/semana).

Los resultados del análisis multivariante muestran que ser exfumador y el consumo de calorías ingeridas en la dieta habitual muestran una asociación negativa estadísticamente significativa con los niveles de SD obtenidos. El resto de variables estudiadas no muestran esta relación, aunque el hecho de ser un gran bebedor muestra un P-valor cercano a la significación (P-value = 0,065).

2.1.4 Valores de referencia de SD percentilados por edades

Tabla 16. Percentiles de referencia por edades para SD

Edad	P2,5	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95	P97,5
20 años	7,9	8,6	9,6	11,4	13,8	16,7	19,9	22,1	24,1
25 años	7,9	8,7	9,6	11,5	13,9	16,9	20,1	22,2	24,3
30 años	8,0	8,8	9,7	11,6	14,0	17,0	20,2	22,4	24,5
35 años	8,1	8,8	9,8	11,7	14,1	17,1	20,4	22,6	24,7
40 años	8,1	8,9	9,9	11,8	14,3	17,3	20,6	22,8	24,9
45 años	8,2	9,0	10,0	11,9	14,4	17,4	20,7	23,0	25,2
50 años	8,3	9,1	10,0	11,9	14,5	17,6	20,9	23,2	25,4
55 años	8,3	9,1	10,1	12,0	14,6	17,7	21,1	23,4	25,6
60 años	8,4	9,2	10,2	12,1	14,7	17,9	21,2	23,6	25,8
65 años	8,5	9,3	10,3	12,2	14,9	18,0	21,4	23,8	26,0
70 años	8,6	9,4	10,4	12,3	15,0	18,2	21,6	24,0	26,2
75 años	8,6	9,4	10,5	12,5	15,1	18,3	21,8	24,2	26,4
80 años	8,7	9,5	10,6	12,6	15,2	18,5	22,0	24,4	26,7

Valores expresados en mg/dl

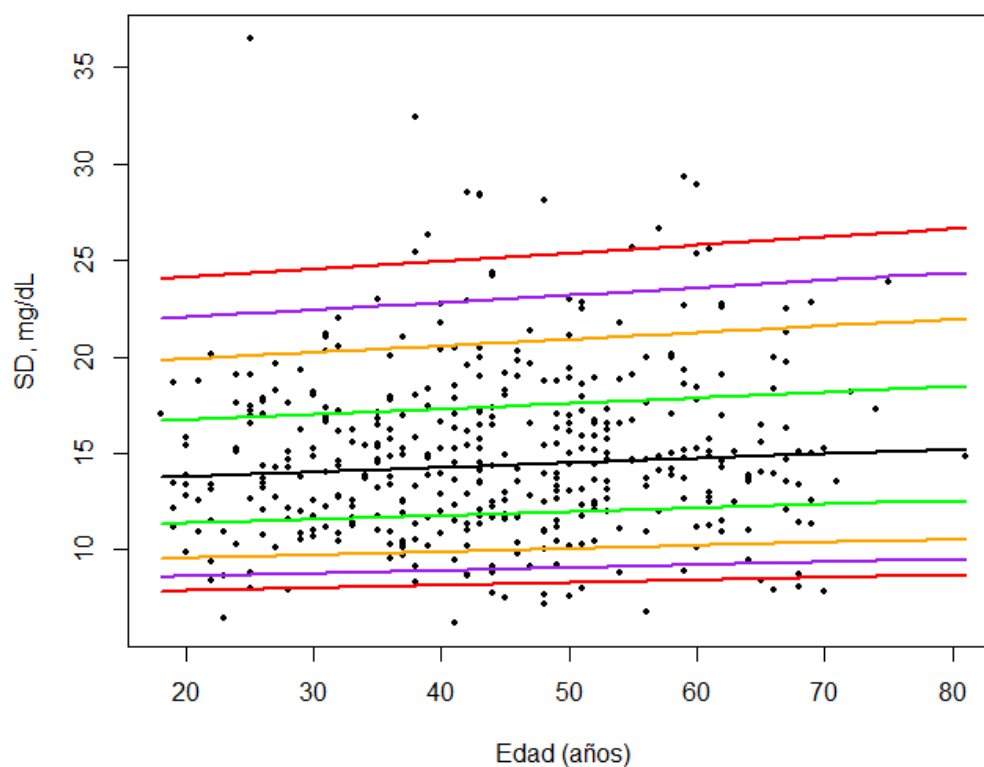


Figura 19. Percentiles de referencia por edades para SD.

2.2 CV

2.2.1 Descripción de CV acorde al status glucémico

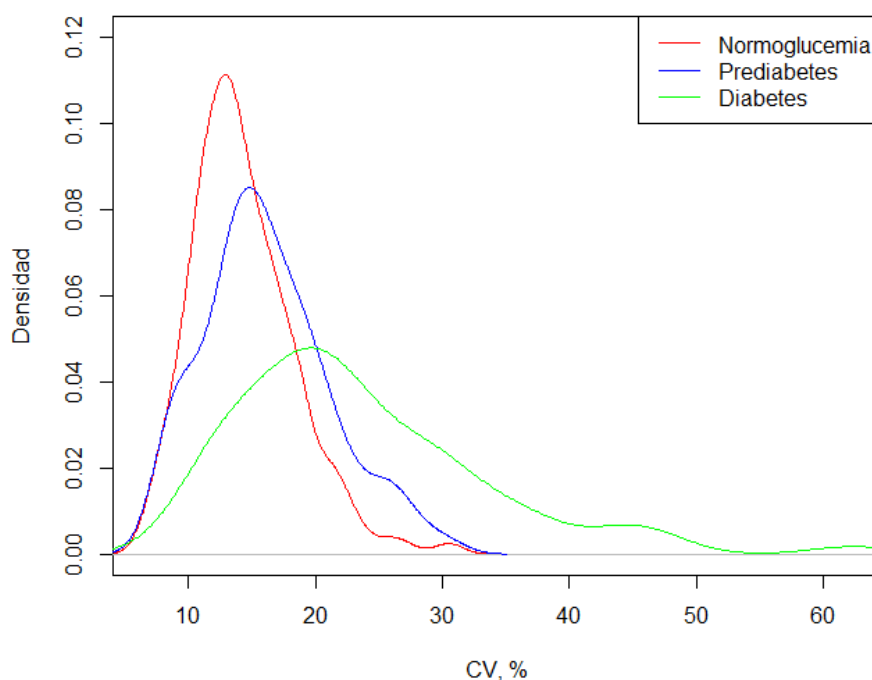


Figura 20. Distribución de los valores de CV para los individuos de la muestra en función del status glucémico

Tabla 17. Valores medios de CV y percentiles de CV para los individuos de la muestra en función de su status glucémico.

	Normoglucémicos	Prediabéticos	Diabéticos
Media	14,3	16,2	23,6
DE	4,0	5,0	10,0
Mínimo	6,4	8,1	10,0
P5	8,6	8,6	11,6
P25	11,4	12,9	17,0
P50	13,7	15,6	21,3
P75	16,6	18,9	28,8
P95	21,6	26,1	45,0
Máximo	31,0	30,2	62,4

Valores expresados como porcentaje

Se observa que los valores de CV aumentan a medida que el status glucémico progresa de normoglucemia a prediabetes y diabetes, siendo este aumento más notable en el grupo de sujetos con DM. La distribución de los valores de CV entre los individuos normoglucémicos de la muestra se ajusta a una distribución “Log normal”, por lo que el análisis de los datos se realizó teniendo en cuenta dicha distribución.

2.2.2 Descripción de CV en los sujetos normoglucémicos de la muestra

Tabla 18. Valores medios de CV y distintos percentiles para los individuos normoglucémicos de la muestra en función de las distintas variables categóricas estudiadas

	Media (DE)	P50 (P25 - P75)	Mínimo - Máximo
GRUPOS DE EDAD			
18-29	13,8 (3,9)	13,4 (11,0 - 16,3)	(6,4 - 31,0)
30-39	14,6 (3,7)	14,1 (11,5 - 16,6)	(8,4 - 26,8)
40-49	14,2 (4,6)	13,4 (11,2 - 16,9)	(6,5 - 30,7)
50-59	14,8 (4,1)	14,0 (12,0 - 17,0)	(6,7 - 29,8)
≥ 60	14,1 (4,3)	13,1 (11,3 - 16,3)	(7,0 - 25,4)
SEXO			
Hombre	13,9 (3,8)	13,5 (11,2 - 16,2)	(6,4 - 23,7)
Mujer	14,5 (4,2)	13,7 (11,6 - 16,8)	(6,7 - 31,0)
IMC			
Normopeso	14,6 (4,0)	13,9 (11,9 - 17,4)	(6,4 - 30,7)
Sobrepeso	14,4 (4,2)	13,7 (11,7 - 16,5)	(7,4 - 31,0)
Obesidad	13,7 (3,9)	13,1 (10,8 - 16,0)	(6,5 - 27,4)
ACTIVIDAD FÍSICA			
Baja	14,6 (4,2)	13,9 (11,6 - 17,1)	(6,5 - 30,7)
Moderada	14,2 (4,1)	13,7 (11,4 - 16,4)	(6,7 - 31,0)
Intensa	14,0 (3,7)	13,4 (11,3 - 15,9)	(6,4 - 26,1)
CALORÍAS DIETA HOMBRES			
Mín (1539) - P25 (2112,25)	13,8 (3,7)	13,4 (11,0 - 16,0)	(7,8 - 23,5)
P25 (2112,25) - P75 (2799,75)	14,1 (3,8)	14,0 (11,5 - 16,7)	(6,4 - 22,0)
P75 (2799,75) - Máx (4358)	13,7 (4,1)	13,2 (11,1 - 15,7)	(6,5 - 23,7)
CALORÍAS DIETA MUJER			
Mín (907) - P25 (1636,5)	15,2 (4,4)	14,6 (12,2 - 17,6)	(8,4 - 30,7)
P25 (1636,5) - P75 (2188,5)	14,8 (4,3)	13,8 (11,6 - 17,0)	(6,7 - 31,0)
P75 (2188,5) - Máx (3541)	13,7 (3,6)	12,9 (11,2 - 15,2)	(7,3 - 23,1)
CONSUMO DE ALCOHOL			
No bebedores	14,3 (3,9)	13,9 (11,3 - 16,7)	(7,7 - 30,7)
Bebedores moderados	14,6 (4,2)	13,8 (11,7 - 16,8)	(6,4 - 31,0)
Grandes bebedores	13,1 (3,4)	13,1 (10,8 - 14,9)	(7,4 - 21,6)
CONSUMO DE TABACO			
No fumadores	14,7 (4,1)	13,9 (11,6 - 17,0)	(7,6 - 31,0)
Exfumadores	13,8 (4,3)	13,0 (10,9 - 16,3)	(6,4 - 30,7)
Fumadores	14,0 (3,6)	13,7 (11,5 - 15,8)	(6,5 - 27,4)

Valores en %. Normopeso (IMC = 18,5 - 24,9 kg/m²); Sobrepeso (IMC = 25 - 29,9 kg/m²); Obesidad (IMC ≥ 30 kg/m²). Niveles de actividad física extraídos del cuestionario IPAQ. No fumadores (nunca han fumado o fuman < 1 cigarrillo/semana); Exfumadores (Dejaron de fumar hace más de 1 año); Fumadores (sujetos que fuman ≥ 1 cigarrillo/semana y aquellos que habiendo dejado el hábito fumaban hace menos de 1 año). Grandes bebedores (consumo de alcohol > 140 gr/semana); Bebedores moderados (consumo de alcohol de 1-140 gr/semana); No bebedores (abstemios o consumo de alcohol < 1 gr/semana). El consumo de calorías se expresó en forma de percentiles y se separó por sexos debido a los diferentes requerimientos energéticos de los mismos.

2.2.3 Análisis multivariante de CV en los sujetos normoglucémicos de la muestra

Tabla 19. Resultados del análisis multivariante.

Variable	Coficiente	Error estándar	P valor
GLUCEMIA EN AYUNAS, mg/dl	$-6,602 e^{-4}$	$1,572 e^{-3}$	0,675
EDAD, años	$6,641 e^{-5}$	$1,112 e^{-3}$	0,952
SEXO			
Mujer	Ref.		
Hombre	$2,782 e^{-2}$	$3,439 e^{-2}$	0,419
IMC	$-1,028 e^{-3}$	$3,010 e^{-3}$	0,733
NIVEL DE ACTIVIDAD FÍSICA			
Baja	Ref.		
Moderada	$-1,547 e^{-2}$	$3,015 e^{-2}$	0,608
Intensa	$-1,464 e^{-2}$	$3,321 e^{-2}$	0,659
CONSUMO DE TABACO			
No fumadores	Ref.		
Exfumadores	$-6,744 e^{-2}$	$3,186 e^{-2}$	0,035**
Fumadores	$-4,600 e^{-2}$	$3,323 e^{-2}$	0,167
CONSUMO DE ALCOHOL			
No bebedores.	Ref.		
Bebedores moderados	$2,603 e^{-2}$	$2,900 e^{-2}$	0,370
Grandes bebedores	$-3,499 e^{-2}$	$4,934 e^{-2}$	0,479
CONSUMO DE CALORÍAS	$-1,089 e^{-4}$	$2,996 e^{-5}$	0,000**

Actividad física intensa (3 días o más de actividad física vigorosa sumando un mínimo total de al menos 1500 METs-minutos/semana, o 7 días o más de cualquier combinación de andar, actividad física moderada o actividad física vigorosa sumando un mínimo total de al menos 3000 Mets-minutos/semana); **Actividad física moderada** (3 días o más de actividad física vigorosa con una duración de al menos 20 minutos por día o 5 días o más de intensidad física moderada y/o andar al menos 30 minutos por día o 5 días o más de cualquier combinación de andar, actividad física moderada y actividad física vigorosa sumando un mínimo total de al menos 600 Mets-minutos/semana; **Actividad física baja** (el individuo no realiza ninguna actividad física o realiza actividad física insuficiente para ser encuadrado en los dos grupos anteriores). **No fumadores** (nunca han fumado o fuman < 1 cigarrillo/semana); **Exfumadores** (Abandonaron el hábito tabáquico hace más de 1 año); **Fumadores** (sujetos que fuman mínimo 1 cigarrillo/semana y aquellos que habiendo cesado el hábito tabáquico eran fumadores hace menos de 1 año). **Grandes bebedores** (consumo de alcohol > 140 gr/semana); **Bebedores moderados** (consumo de alcohol de 1-140 gr/semana); **No bebedores** (abstemios o consumo de alcohol < 1 gr/semana).

Los resultados del análisis multivariante muestran que el hecho de ser exfumador y el consumo de calorías ingeridas en la dieta habitual tienen una asociación negativa estadísticamente significativa con los niveles de CV obtenidos. El resto de variables estudiadas no muestran asociación de ningún tipo.

2.2.4 Valores de referencia de CV percentilados por edades

Tabla 20. Percentiles de referencia por edades para CV

Edad	P2,5	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95	P97,5
20 años	8,0	8,7	9,6	11,4	13,7	16,5	19,6	21,6	23,6
25 años	8,0	8,7	9,6	11,4	13,7	16,6	19,6	21,7	23,6
30 años	8,0	8,7	9,7	11,4	13,8	16,6	19,6	21,7	23,7
35 años	8,0	8,7	9,7	11,4	13,8	16,6	19,6	21,7	23,7
40 años	8,0	8,8	9,7	11,4	13,8	16,6	19,7	21,7	23,7
45 años	8,0	8,8	9,7	11,5	13,8	16,6	19,7	21,8	23,7
50 años	8,0	8,8	9,7	11,5	13,8	16,7	19,7	21,8	23,8
55 años	8,1	8,8	9,7	11,5	13,8	16,7	19,7	21,8	23,8
60 años	8,1	8,8	9,7	11,5	13,9	16,7	19,8	21,9	23,8
65 años	8,1	8,8	9,7	11,5	13,9	16,7	19,8	21,9	23,9
70 años	8,1	8,8	9,8	11,5	13,9	16,8	19,8	21,9	23,9
75 años	8,1	8,8	9,8	11,6	13,9	16,8	19,8	21,9	23,9
80 años	8,1	8,8	9,8	11,6	13,9	16,8	19,9	22,0	24,0

Valores expresados como porcentaje

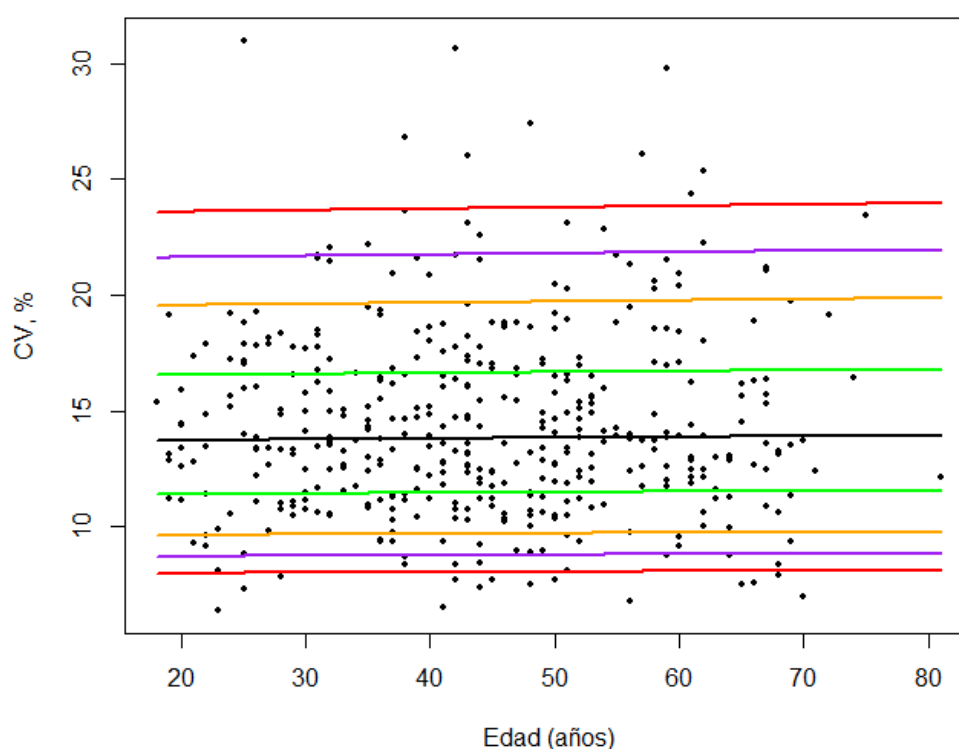


Figura 21. Percentiles de referencia por edades para CV.

2.3 IQR

2.3.1 Descripción de IQR acorde al status glucémico

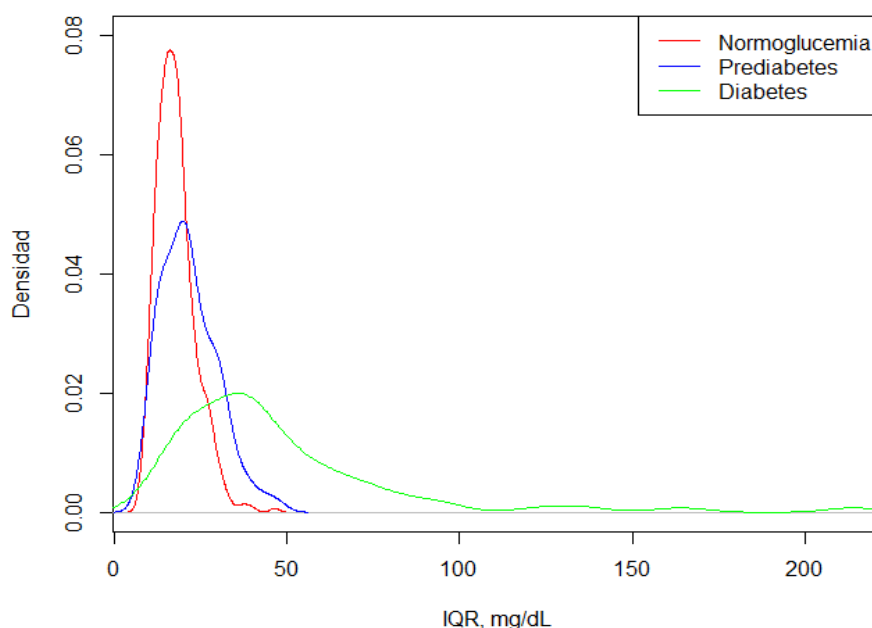


Figura 22. Distribución de los valores de IQR para los individuos de la muestra en función del status glucémico.

Tabla 21. Valores medios de IQR y percentiles de IQR para los individuos de la muestra en función de su status glucémico.

	Normoglucémicos	Prediabéticos	Diabéticos
Media	17,9	21,7	47,8
DE	5,6	8,1	34,6
Mínimo	8,0	9,0	12,0
P5	10,7	11,1	15,7
P25	14,0	15,0	27,0
P50	17,0	21,0	38,5
P75	21,0	28,0	55,5
P95	28,0	37,8	129,5
Máximo	46,5	47,0	214,0

Valores expresados en mg/dl

Se observa que los valores de IQR aumentan a medida que el status glucémico progresa de normoglucemia a prediabetes y diabetes, siendo este aumento mucho más notorio en el grupo de individuos con DM. La distribución de los valores de IQR entre los individuos normoglucémicos de la muestra se ajusta a una distribución “inverse gaussian”, por lo que el análisis de los datos se realizó teniendo en cuenta dicha distribución.

2.3.2 Descripción de IQR en los sujetos normoglucémicos de la muestra

Tabla 22. Valores medios de IQR y distintos percentiles para los individuos normoglucémicos de la muestra en función de las distintas variables categóricas estudiadas

	Media (DE)	P50 (P25 - P75)	Mínimo - Máximo
GRUPOS DE EDAD			
18-29	17,6 (5,8)	17,3 (13,1 - 20,0)	(8,0 - 46,5)
30-39	17,7 (4,8)	17,0 (14,0 - 20,0)	(10,0 - 38,0)
40-49	17,4 (5,8)	16,0 (13,0 - 21,0)	(8,0 - 40,0)
50-59	19,0 (5,5)	18,0 (15,0 - 22,0)	(9,0 - 32,0)
≥ 60	17,9 (6,0)	17,0 (13,0 - 21,0)	(9,0 - 36,8)
SEXO			
Hombre	17,5 (5,3)	17,0 (14,0 - 21,0)	(8,0 - 34,0)
Mujer	18,1 (5,7)	17,0 (13,4 - 20,0)	(9,0 - 46,5)
IMC			
Normopeso	17,8 (5,2)	17,0 (14,0 - 21,0)	(8,0 - 38,0)
Sobrepeso	17,9 (5,9)	17,0 (14,0 - 20,8)	(9,0 - 46,5)
Obesidad	18,0 (5,7)	17,0 (14,0 - 21,0)	(8,0 - 32,0)
ACTIVIDAD FÍSICA			
Baja	18,1 (5,7)	17,0 (14,0 - 21,0)	(8,0 - 40,0)
Moderada	18,2 (6,1)	18,0 (13,0 - 21,0)	(9,0 - 46,5)
Intensa	17,1 (4,6)	17,0 (14,0 - 19,8)	(8,0 - 31,0)
CALORÍAS DIETA HOMBRES			
Mín (1539) - P25 (2112,25)	17,6 (4,3)	17,0 (14,0 - 21,0)	(10,0 - 28,0)
P25 (2112,25) - P75 (2799,75)	17,7 (5,5)	17,3 (13,0 - 21,6)	(8,0 - 30,5)
P75 (2799,75) - Máx (4358)	16,9 (5,4)	16,0 (14,0 - 18,3)	(8,0 - 34,0)
CALORÍAS DIETA MUJER			
Mín (907) - P25 (1636,5)	18,8 (5,0)	19,0 (15,3 - 21,8)	(10,0 - 32,0)
P25 (1636,5) - P75 (2188,5)	18,7 (6,4)	18,0 (14,3 - 21,0)	(9,0 - 46,5)
P75 (2188,5) - Máx (3541)	16,7 (4,6)	16,0 (13,0 - 19,0)	(9,0 - 31,0)
CONSUMO DE ALCOHOL			
No bebedores	18,1 (5,3)	17,0 (14,0 - 21,0)	(9,0 - 36,8)
Bebedores moderados	18,1 (5,8)	17,0 (14,0 - 21,0)	(8,0 - 46,5)
Grandes bebedores	16,2 (5,1)	15,4 (12,0 - 19,0)	(8,0 - 29,0)
CONSUMO DE TABACO			
No fumadores	18,4 (5,6)	17,8 (14,5 - 21,0)	(10,0 - 46,5)
Exfumadores	17,0 (5,8)	16,0 (12,0 - 21,0)	(8,0 - 38,0)
Fumadores	17,7 (5,0)	17,0 (14,0 - 20,0)	(8,0 - 40,0)

Valores en mg/dl. Normopeso (IMC = 18,5 - 24,9 kg/m²); Sobrepeso (IMC = 25 - 29,9 kg/m²); Obesidad (IMC ≥ 30 kg/m²). Niveles de actividad física extraídos del cuestionario IPAQ. No fumadores (nunca han fumado o fuman < 1 cigarrillo/semana); Exfumadores (Dejaron de fumar hace más de 1 año); Fumadores (sujetos que fuman ≥ 1 cigarrillo/semana y aquellos que habiendo dejado el hábito fumaban hace menos de 1 año). Grandes bebedores (consumo de alcohol > 140 gr/semana); Bebedores moderados (consumo de alcohol de 1-140 gr/semana); No bebedores (abstemios o consumo de alcohol < 1 gr/semana). El consumo de calorías se expresó en forma de percentiles y se separó por sexos debido a los diferentes requerimientos energéticos de los mismos.

2.3.3 Análisis multivariante de IQR en los sujetos normoglucémicos de la muestra

Tabla 23. Resultado del análisis multivariante.

Variable	Coficiente	Error estándar	P valor
GLUCEMIA EN AYUNAS, mg/dl	$1,662 e^{-3}$	$1,759 e^{-3}$	0,345
EDAD, años	$-4,152 e^{-4}$	$1,258 e^{-3}$	0,741
SEXO			
Mujer	Ref.		
Hombre	$2,606 e^{-2}$	$4,001 e^{-2}$	0,515
IMC	$5,070 e^{-3}$	$3,397 e^{-3}$	0,136
NIVEL DE ACTIVIDAD FÍSICA			
Baja	Ref.		
Moderada	$1,830 e^{-2}$	$3,497 e^{-2}$	0,601
Intensa	$-2,021 e^{-2}$	$3,757 e^{-2}$	0,591
CONSUMO DE TABACO			
No fumadores	Ref.		
Exfumadores	$-6,985 e^{-2}$	$3,552 e^{-2}$	0,049**
Fumadores	$-2,198 e^{-2}$	$3,796 e^{-2}$	0,562
CONSUMO DE ALCOHOL			
No bebedores	Ref.		
Bebedores moderados	$1,056 e^{-2}$	$3,317 e^{-2}$	0,750
Grandes bebedores	$-9,804 e^{-2}$	$5,317 e^{-2}$	0,066
CONSUMO DE CALORÍAS	$-9,576 e^{-5}$	$3,354 e^{-5}$	0,005**

Actividad física intensa (3 días o más de actividad física vigorosa sumando un mínimo total de al menos 1500 METs-minutos/semana, o 7 días o más de cualquier combinación de andar, actividad física moderada o actividad física vigorosa sumando un mínimo total de al menos 3000 Mets-minutos/semana); **Actividad física moderada** (3 días o más de actividad física vigorosa con una duración de al menos 20 minutos por día o 5 días o más de intensidad física moderada y/o andar al menos 30 minutos por día o 5 días o más de cualquier combinación de andar, actividad física moderada y actividad física vigorosa sumando un mínimo total de al menos 600 Mets-minutos/semana; **Actividad física baja** (el individuo no realiza ninguna actividad física o realiza actividad física insuficiente para ser encuadrado en los dos grupos anteriores). **No fumadores** (nunca han fumado o fuman < 1 cigarrillo/semana); **Exfumadores** (Abandonaron el hábito tabáquico hace más de 1 año); **Fumadores** (sujetos que fuman mínimo 1 cigarrillo/semana y aquellos que habiendo cesado el hábito tabáquico eran fumadores hace menos de 1 año). **Grandes bebedores** (consumo de alcohol > 140 gr/semana); **Bebedores moderados** (consumo de alcohol de 1-140 gr/semana); **No bebedores** (abstemios o consumo de alcohol < 1 gr/semana).

Los resultados del análisis multivariante muestran que ser exfumador y el consumo de calorías ingeridas en la dieta habitual tienen una asociación negativa estadísticamente significativa con los niveles de IQR obtenidos. El resto de variables estudiadas no muestran esta relación, aunque el hecho de ser un gran bebedor muestra un valor P cercano a la significación (p-value = 0,066)

2.3.4 Valores de referencia de IQR percentilados por edades

Tabla 24. Percentiles de referencia por edades para IQR.

Edad	P2,5	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95	P97,5
20 años	9,4	10,3	11,4	13,7	16,7	20,5	24,6	27,4	30,0
25 años	9,4	10,3	11,5	13,7	16,8	20,6	24,7	27,5	30,2
30 años	9,4	10,3	11,5	13,8	16,9	20,7	24,8	27,7	30,4
35 años	9,5	10,4	11,5	13,8	17,0	20,8	25,0	27,8	30,5
40 años	9,5	10,4	11,6	13,9	17,0	20,9	25,1	28,0	30,7
45 años	9,5	10,4	11,6	14,0	17,1	21,0	25,3	28,2	30,9
50 años	9,6	10,5	11,7	14,0	17,2	21,1	25,4	28,3	31,1
55 años	9,6	10,5	11,7	14,1	17,3	21,2	25,5	28,5	31,3
60 años	9,6	10,6	11,8	14,1	17,4	21,3	25,7	28,7	31,5
65 años	9,7	10,6	11,8	14,2	17,4	21,5	25,8	28,8	31,7
70 años	9,7	10,6	11,8	14,2	17,5	21,6	26,0	29,0	31,9
75 años	9,7	10,7	11,9	14,3	17,6	21,7	26,1	29,2	32,0
80 años	9,7	10,7	11,9	14,4	17,7	21,8	26,3	29,3	32,2

Valores expresados en mg/dL

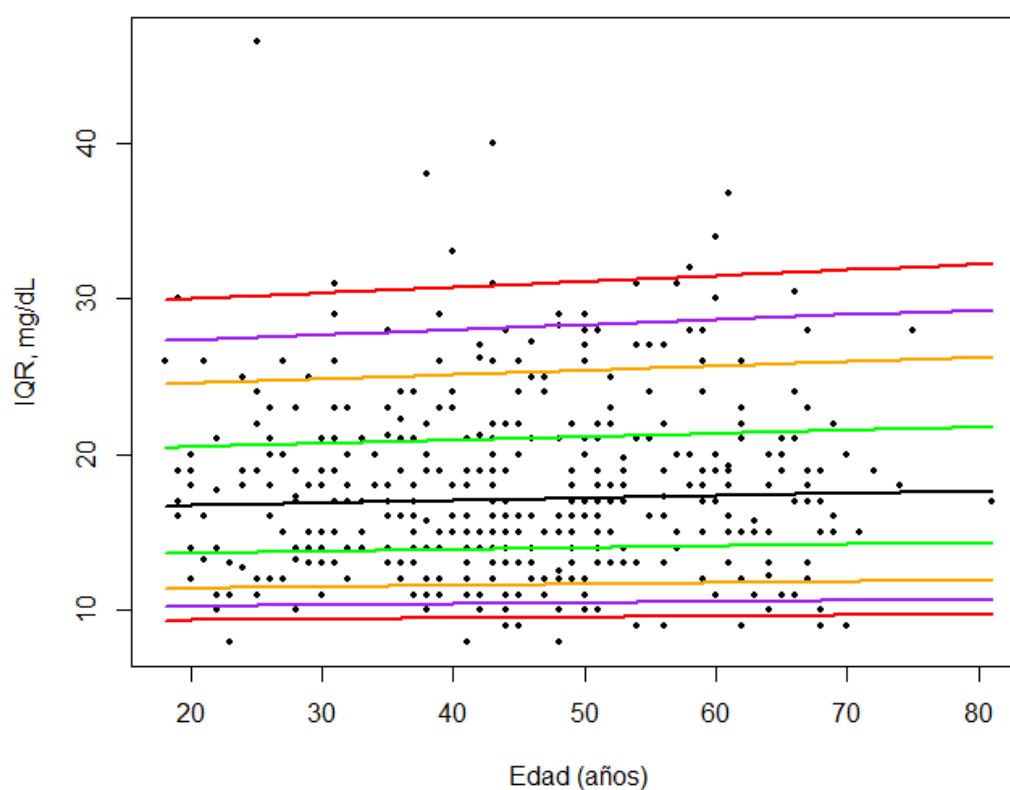


Figura 23. Percentiles de referencia por edades para IQR.

2.4 AUC

2.4.1 Descripción de AUC acorde al status glucémico

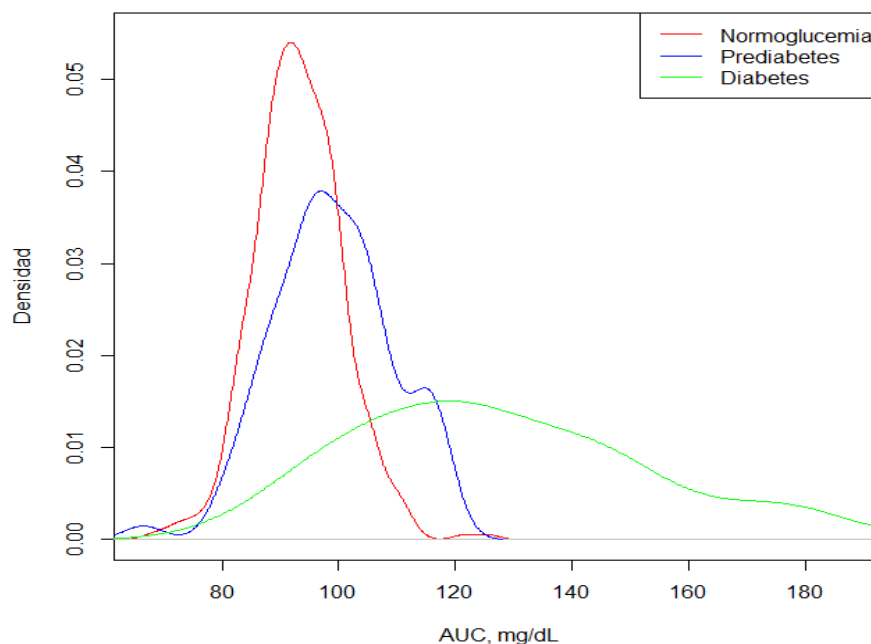


Figura 24. Distribución de los valores de AUC para los individuos de la muestra en función del status glucémico

Tabla 25. Valores medios de AUC y percentiles de AUC para los individuos de la muestra en función de su status glucémico.

	Normoglucémicos	Prediabéticos	Diabéticos
Media	93,2	98,9	127,3
DE	7,5	10,2	25,1
Mínimo	68,1	66,5	80,5
P5	81,7	82,4	91,0
P25	88,3	92,6	109,8
P50	92,8	98,2	124,1
P75	98,0	105,2	143,6
P95	105,5	116,6	177,1
Máximo	125,6	118,0	188,6

Valores expresados en mg/dl

Se observa que los valores de AUC aumentan a medida que el status glucémico progresa de normoglucemia a prediabetes y diabetes. También se observa una mayor dispersión de los datos en el grupo de individuos con DM. La distribución de los valores de AUC entre los individuos normoglucémicos de la muestra se ajusta a una distribución “logistic”, por lo que el análisis de los datos se realizó teniendo en cuenta dicha distribución.

2.4.2 Descripción de AUC en los sujetos normoglucémicos de la muestra

Tabla 26. Valores medios de AUC y distintos percentiles para los individuos normoglucémicos de la muestra en función de las distintas variables categóricas estudiadas

	Media (DE)	P50 (P25 - P75)	Mínimo - Máximo
GRUPOS DE EDAD			
18-29	90,3 (6,6)	89,9 (85,8 - 95,4)	(73,5 - 104,9)
30-39	91,3 (7,0)	91,1 (87,5 - 94,9)	(70,4 - 110,9)
40-49	93,5 (6,8)	93,6 (88,3 - 97,4)	(75,8 - 110,1)
50-59	94,3 (7,7)	94,7 (89,4 - 99,8)	(68,1 - 112,3)
≥ 60	96,7 (8,6)	96,3 (91,1 - 101,2)	(80,1 - 125,6)
SEXO			
Hombre	93,5 (7,4)	94,0 (88,5 - 98,3)	(70,4 - 112,1)
Mujer	92,9 (7,6)	92,4 (88,2 - 97,9)	(68,1 - 125,6)
IMC			
Normopeso	91,4 (6,8)	91,7 (87,3 - 95,7)	(70,4 - 109,9)
Sobrepeso	92,8 (7,1)	92,2 (88,5 - 97,7)	(72,9 - 112,3)
Obesidad	96,1 (8,2)	95,8 (91,3 - 100,6)	(68,1 - 125,6)
ACTIVIDAD FÍSICA			
Baja	93,5 (7,8)	93,3 (89,2 - 98,0)	(72,6 - 125,6)
Moderada	94,1 (7,2)	93,3 (88,8 - 99,5)	(68,1 - 110,6)
Intensa	91,4 (7,3)	91,4 (85,8 - 96,9)	(70,4 - 110,9)
CALORÍAS DIETA HOMBRES			
Mín (1539) - P25 (2112,25)	93,1 (6,2)	91,4 (89,0 - 96,7)	(80,2 - 107,0)
P25 (2112,25) - P75 (2799,75)	94,2 (7,0)	95,1 (88,8 - 99,0)	(75,8 - 112,1)
P75 (2799,75) - Máx (4358)	92,4 (8,9)	93,5 (85,8 - 98,3)	(70,4 - 109,9)
CALORÍAS DIETA MUJER			
Mín (907) - P25 (1636,5)	93,1 (10,2)	92,2 (85,8 - 99,1)	(68,1 - 125,6)
P25 (1636,5) - P75 (2188,5)	92,9 (7,0)	92,7 (88,1 - 98,0)	(72,6 - 110,6)
P75 (2188,5) - Máx (3541)	92,9 (6,7)	91,8 (88,4 - 97,1)	(82,3 - 112,3)
CONSUMO DE ALCOHOL			
No bebedores	92,8 (7,4)	92,6 (87,6 - 98,0)	(73,5 - 121,6)
Bebedores moderados	93,5 (7,2)	93,0 (88,8 - 97,9)	(68,1 - 125,6)
Grandes bebedores	92,9 (9,1)	93,8 (88,2 - 99,5)	(70,4 - 112,1)
CONSUMO DE TABACO			
No fumadores	93,0 (7,5)	92,0 (88,2 - 97,2)	(68,1 - 125,6)
Exfumadores	93,6 (7,7)	93,7 (87,8 - 98,6)	(70,4 - 112,3)
Fumadores	93,1 (7,4)	93,5 (88,5 - 98,5)	(72,6 - 109,9)

Valores en mg/dl. Normopeso (IMC = 18,5 - 24,9 kg/m²); Sobrepeso (IMC = 25 - 29,9 kg/m²); Obesidad (IMC ≥ 30 kg/m²). Niveles de actividad física extraídos del cuestionario IPAQ. No fumadores (nunca han fumado o fuman < 1 cigarrillo/semana); Exfumadores (Dejaron de fumar hace más de 1 año); Fumadores (sujetos que fuman ≥ 1 cigarrillo/semana y aquellos que habiendo dejado el hábito fumaban hace menos de 1 año). Grandes bebedores (consumo de alcohol > 140 gr/semana); Bebedores moderados (consumo de alcohol de 1-140 gr/semana); No bebedores (abstemios o consumo de alcohol < 1 gr/semana). El consumo de calorías se expresó en forma de percentiles y se separó por sexos debido a los diferentes requerimientos energéticos de los mismos.

2.4.3 Análisis multivariante de AUC en los sujetos normoglucémicos de la muestra

Tabla 27. Resultado del análisis multivariante.

Variable	Coficiente	Error estándar	P valor
GLUCEMIA EN AYUNAS, mg/dl	0,173	0,040	0,000**
EDAD, años	0,109	0,028	0,000**
SEXO			
Mujer	Ref.		
Hombre	-0,500	0,857	0,561
IMC	0,137	0,076	0,071
NIVEL DE ACTIVIDAD FÍSICA			
Baja	Ref.		
Moderada	0,030	0,770	0,969
Intensa	-1,793	0,856	0,036**
CONSUMO DE TABACO			
No fumadores	Ref.		
Exfumadores	0,536	0,811	0,509
Fumadores	2,233	0,847	0,009**
CONSUMO DE ALCOHOL			
No bebedores	Ref.		
Bebedores moderados	0,427	0,736	0,562
Grandes bebedores	-1,514	1,279	0,237
CONSUMO DE CALORÍAS	0,001	0,001	0,180

Actividad física intensa (3 días o más de actividad física vigorosa sumando un mínimo total de al menos 1500 METs-minutos/semana, o 7 días o más de cualquier combinación de andar, actividad física moderada o actividad física vigorosa sumando un mínimo total de al menos 3000 Mets-minutos/semana); **Actividad física moderada** (3 días o más de actividad física vigorosa con una duración de al menos 20 minutos por día o 5 días o más de intensidad física moderada y/o andar al menos 30 minutos por día o 5 días o más de cualquier combinación de andar, actividad física moderada y actividad física vigorosa sumando un mínimo total de al menos 600 Mets-minutos/semana; **Actividad física baja** (el individuo no realiza ninguna actividad física o realiza actividad física insuficiente para ser encuadrado en los dos grupos anteriores). **No fumadores** (nunca han fumado o fuman < 1 cigarrillo/semana); **Exfumadores** (Abandonaron el hábito tabáquico hace más de 1 año); **Fumadores** (sujetos que fuman mínimo 1 cigarrillo/semana y aquellos que habiendo cesado el hábito tabáquico eran fumadores hace menos de 1 año). **Grandes bebedores** (consumo de alcohol > 140 gr/semana); **Bebedores moderados** (consumo de alcohol de 1-140 gr/semana); **No bebedores** (abstemios o consumo de alcohol < 1 gr/semana).

Los resultados del análisis multivariante muestran que los valores de glucemia en ayunas, la edad y el ser fumador muestran una asociación significativa positiva con los niveles de AUC, esta asociación es especialmente fuerte en el caso de la edad y de los niveles de glucemia en ayunas. Por el contrario, realizar una actividad física intensa tiene una asociación negativa estadísticamente significativa con los niveles de AUC obtenidos. El resto de variables estudiadas no muestran asociación de ningún tipo, aunque el IMC muestra un valor P cercano a la significación.

2.4.4 Valores de referencia de AUC percentilados por edades

Tabla 28. Percentiles de referencia por edades para AUC.

Edad	P2,5	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95	P97,5
20 años	74,8	77,7	80,7	85,1	89,6	94,0	98,4	101,4	104,3
25 años	75,5	78,4	81,4	85,9	90,3	94,7	99,1	102,1	105,0
30 años	76,2	79,1	82,1	86,6	91,0	95,4	99,8	102,9	105,7
35 años	77,0	79,9	82,9	87,3	91,7	96,1	100,6	103,6	106,5
40 años	77,7	80,6	83,6	88,0	92,4	96,9	101,3	104,3	107,2
45 años	78,4	81,3	84,3	88,7	93,1	97,6	102,0	105,0	107,9
50 años	79,1	82,0	85,0	89,4	93,9	98,3	102,7	105,7	108,6
55 años	79,8	82,7	85,7	90,2	94,6	99,0	103,4	106,4	109,3
60 años	80,6	83,4	86,5	90,9	95,3	99,7	104,2	107,2	110,1
65 años	81,3	84,2	87,2	91,6	96,0	100,4	104,9	107,9	110,8
70 años	82,0	84,9	87,9	92,3	96,7	101,2	105,6	108,6	111,5
75 años	82,7	85,6	88,6	93,0	97,5	101,9	106,3	109,3	112,2
80 años	83,4	86,3	89,3	93,8	98,2	102,6	107,0	110,0	112,9

Valores expresados en mg/dL

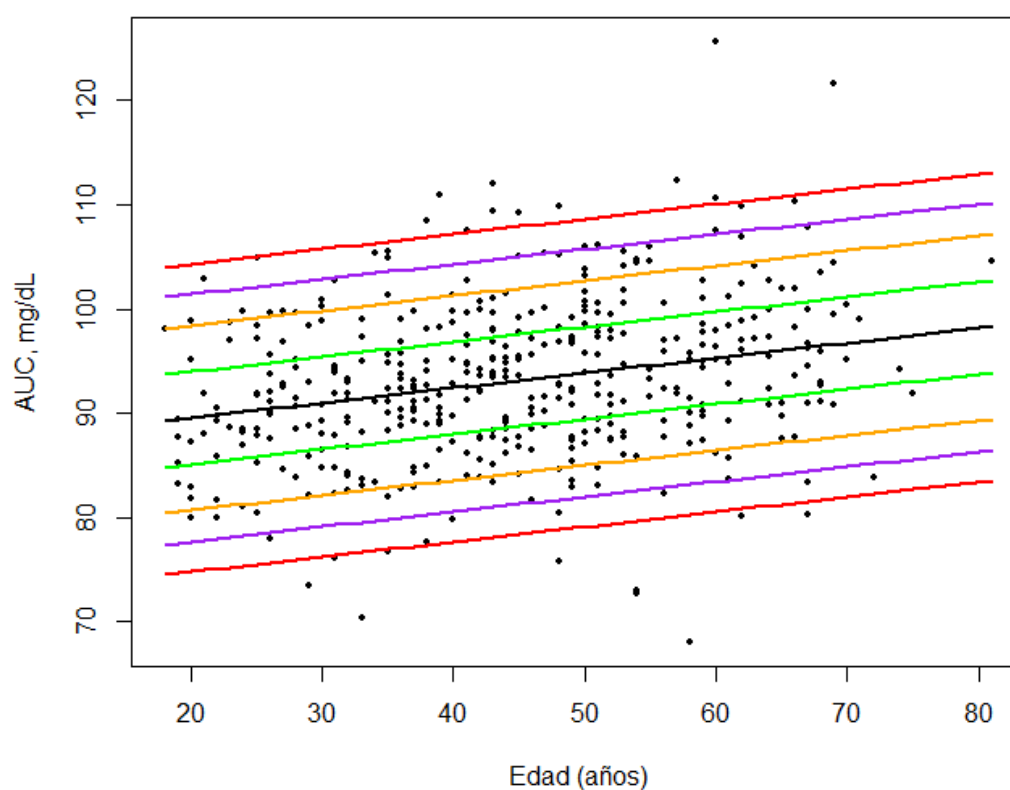


Figura 25. Percentiles de referencia por edades para AUC.

2.5 M-VALUE

2.5.1 Descripción de M-Value acorde al status glucémico

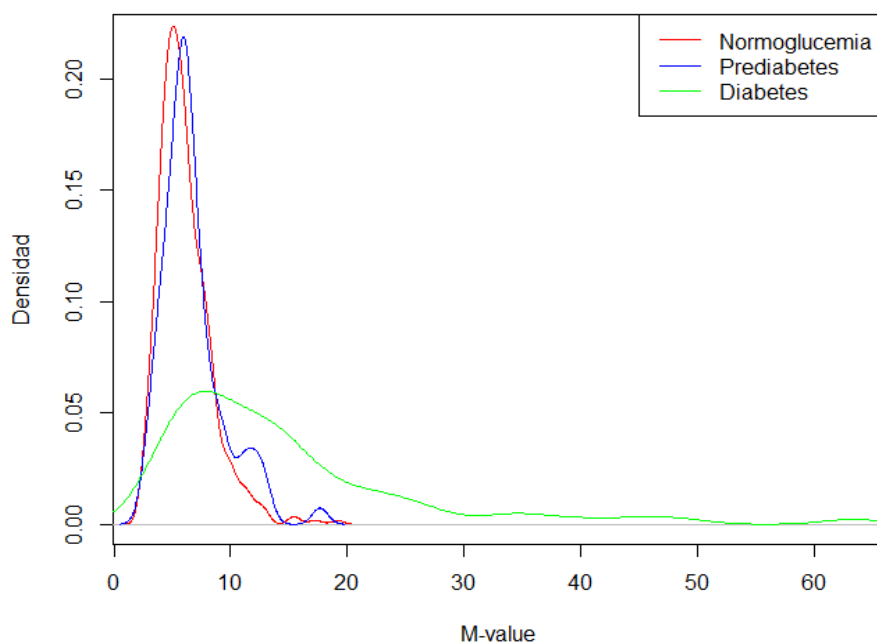


Figura 26. Distribución de los valores de M-Value para los individuos de la muestra en función del status glucémico.

Tabla 29. Valores medios de M-Value y percentiles de M-Value para los individuos de la muestra en función de su status glucémico.

	Normoglucémicos	Prediabéticos	Diabéticos
Media	6,1	6,7	14,6
DE	2,3	2,7	11,2
Mínimo	2,5	2,6	3,8
P5	3,3	3,3	4,3
P25	4,6	5,1	7,2
P50	5,7	6,1	11,7
P75	7,2	7,6	16,8
P95	10,2	12,3	41,6
Máximo	19,1	17,7	63,3

Se observa que los valores de M-value apenas muestran diferencias entre los individuos sanos y aquellos con prediabetes, mientras que tanto su media como su dispersión aumentan considerablemente en los individuos con diabetes. La distribución de los valores de M-Value entre los individuos normoglucémicos de la muestra se ajusta a una distribución “Box-Cox-Cole-Green-orig.”, por lo que el análisis de los datos se realizó teniendo en cuenta dicha distribución.

2.5.2 Descripción de M-Value en los sujetos normoglucémicos de la muestra

Tabla 30. Valores medios de M-Value y distintos percentiles para los individuos normoglucémicos de la muestra en función de las distintas variables categóricas estudiadas

	Media (DE)	P50 (P25 - P75)	Mínimo - Máximo
GRUPOS DE EDAD			
18-29	5,8 (2,0)	5,6 (4,4 - 7,1)	(2,7 - 12,6)
30-39	6,2 (2,0)	5,9 (4,7 - 7,3)	(2,8 - 11,5)
40-49	6,1 (2,3)	5,7 (4,5 - 7,2)	(2,5 - 17,2)
50-59	6,2 (2,4)	5,6 (4,6 - 7,3)	(2,9 - 15,5)
≥ 60	6,0 (2,5)	5,3 (4,4 - 7,1)	(2,5 - 19,1)
SEXO			
Hombre	5,9 (2,3)	5,6 (4,3 - 7,3)	(2,7 - 19,1)
Mujer	6,2 (2,3)	5,7 (4,7 - 7,2)	(2,7 - 19,1)
IMC			
Normopeso	6,3 (2,2)	5,9 (4,9 - 7,4)	(2,7 - 17,2)
Sobrepeso	6,2 (2,4)	5,7 (4,5 - 7,3)	(2,5 - 19,1)
Obesidad	5,6 (1,9)	5,1 (4,3 - 6,4)	(2,5 - 12,7)
ACTIVIDAD FÍSICA			
Baja	6,3 (2,6)	5,7 (4,7 - 7,5)	(3,0 - 19,1)
Moderada	5,8 (2,0)	5,5 (4,5 - 7,0)	(2,5 - 15,3)
Intensa	6,1 (2,0)	5,7 (4,6 - 7,3)	(2,5 - 12,6)
CALORÍAS DIETA HOMBRES			
Mín (1539) - P25 (2112,25)	5,9 (2,2)	5,3 (4,3 - 7,2)	(3,4 - 12,7)
P25 (2112,25) - P75 (2799,75)	6,0 (2,1)	5,7 (4,4 - 7,2)	(2,5 - 12,6)
P75 (2799,75) - Máx (4358)	5,9 (2,1)	5,7 (4,2 - 7,4)	(2,5 - 10,9)
CALORÍAS DIETA MUJER			
Mín (907) - P25 (1636,5)	6,5 (2,5)	6,0 (4,9 - 7,3)	(3,3 - 17,2)
P25 (1636,5) - P75 (2188,5)	6,2 (2,4)	5,7 (4,7 - 7,4)	(2,8 - 19,1)
P75 (2188,5) - Máx (3541)	5,8 (2,1)	5,4 (4,5 - 6,5)	(2,7 - 15,5)
CONSUMO DE ALCOHOL			
No bebedores	6,0 (2,4)	5,4 (4,5 - 7,2)	(2,8 - 19,1)
Bebedores moderados	6,2 (2,2)	5,7 (4,6 - 7,3)	(2,6 - 15,5)
Grandes bebedores	5,8 (1,9)	5,8 (4,3 - 6,8)	(2,5 - 11,2)
CONSUMO DE TABACO			
No fumadores	6,2 (2,4)	5,7 (4,6 - 7,3)	(2,8 - 19,1)
Exfumadores	5,8 (2,2)	5,4 (4,3 - 7,1)	(2,5 - 17,2)
Fumadores	6,0 (2,0)	5,7 (4,6 - 7,1)	(2,7 - 12,0)

Normopeso (IMC = 18,5 - 24,9 kg/m²); Sobrepeso (IMC = 25 - 29,9 kg/m²); Obesidad (IMC ≥ 30 kg/m²). Niveles de actividad física extraídos del cuestionario IPAQ. No fumadores (nunca han fumado o fuman < 1 cigarrillo/semana); Exfumadores (Dejaron de fumar hace más de 1 año); Fumadores (sujetos que fuman ≥ 1 cigarrillo/semana y aquellos que habiendo dejado el hábito fumaban hace menos de 1 año).Grandes bebedores (consumo de alcohol > 140 gr/semana); Bebedores moderados (consumo de alcohol de 1-140 gr/semana); No bebedores (abstemios o consumo de alcohol < 1 gr/semana). El consumo de calorías se expresó en forma de percentiles y se separó por sexos debido a los diferentes requerimientos energéticos de los mismos.

2.5.3 Análisis multivariante de M-Value en los sujetos normoglucémicos de la muestra

Tabla 31. Resultados del análisis multivariante.

Variable	Coficiente	Error estándar	P valor
GLUCEMIA EN AYUNAS, mg/dl	$-2,020 e^{-3}$	$1,986 e^{-3}$	0,309
EDAD, años	$-8,353 e^{-5}$	$1,986 e^{-3}$	0,966
SEXO			
Mujer	Ref.		
Hombre	$3,798 e^{-2}$	$4,155 e^{-2}$	0,361
IMC	$4,140 e^{-3}$	$3,841 e^{-3}$	0,282
NIVEL DE ACTIVIDAD FÍSICA			
Baja	Ref.		
Moderada	$-3,807 e^{-2}$	$3,721 e^{-2}$	0,307
Intensa	$1,142 e^{-2}$	$4,089 e^{-2}$	0,780
CONSUMO DE TABACO			
No fumadores	Ref.		
Exfumadores	$-8,344 e^{-2}$	$3,955 e^{-2}$	0,036**
Fumadores	$-3,647 e^{-2}$	$4,083 e^{-2}$	0,372
CONSUMO DE ALCOHOL			
No bebedores	Ref.		
Bebedores moderados	$4,752 e^{-2}$	$3,546 e^{-2}$	0,183
Grandes bebedores	$7,001 e^{-2}$	$6,081 e^{-2}$	0,250
CONSUMO DE CALORÍAS	$-1,381 e^{-4}$	$3,697 e^{-5}$	0,000**

Actividad física intensa (3 días o más de actividad física vigorosa sumando un mínimo total de al menos 1500 METs-minutos/semana, o 7 días o más de cualquier combinación de andar, actividad física moderada o actividad física vigorosa sumando un mínimo total de al menos 3000 Mets-minutos/semana); **Actividad física moderada** (3 días o más de actividad física vigorosa con una duración de al menos 20 minutos por día o 5 días o más de intensidad física moderada y/o andar al menos 30 minutos por día o 5 días o más de cualquier combinación de andar, actividad física moderada y actividad física vigorosa sumando un mínimo total de al menos 600 Mets-minutos/semana; **Actividad física baja** (el individuo no realiza ninguna actividad física o realiza actividad física insuficiente para ser encuadrado en los dos grupos anteriores). **No fumadores** (nunca han fumado o fuman < 1 cigarillo/semana); **Exfumadores** (Abandonaron el hábito tabáquico hace más de 1 año); **Fumadores** (sujetos que fuman mínimo 1 cigarillo/semana y aquellos que habiendo cesado el hábito tabáquico eran fumadores hace menos de 1 año). **Grandes bebedores** (consumo de alcohol > 140 gr/semana); **Bebedores moderados** (consumo de alcohol de 1-140 gr/semana); **No bebedores** (abstemios o consumo de alcohol < 1 gr/semana).

Los resultados del análisis multivariante muestran que ser exfumador y el consumo de calorías ingeridas en la dieta habitual tienen una asociación negativa estadísticamente significativa con los niveles de M-Value obtenidos. El resto de variables estudiadas no muestran asociación de ningún tipo.

2.5.4 Valores de referencia de M-Value percentilados por edades

Tabla 32. Percentiles de referencia por edades para M-Value.

Edad	P2,5	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95	P97,5
20 años	3,1	3,4	3,8	4,6	5,7	7,2	9,1	10,4	11,8
25 años	3,1	3,4	3,8	4,6	5,7	7,2	9,0	10,4	11,8
30 años	3,1	3,4	3,8	4,6	5,7	7,2	9,0	10,4	11,7
35 años	3,1	3,4	3,8	4,6	5,7	7,2	9,0	10,3	11,7
40 años	3,1	3,4	3,8	4,5	5,7	7,2	9,0	10,3	11,7
45 años	3,1	3,4	3,7	4,5	5,7	7,1	8,9	10,3	11,7
50 años	3,1	3,4	3,7	4,5	5,6	7,1	8,9	10,2	11,6
55 años	3,1	3,4	3,7	4,5	5,6	7,1	8,9	10,2	11,6
60 años	3,1	3,3	3,7	4,5	5,6	7,1	8,9	10,2	11,6
65 años	3,0	3,3	3,7	4,5	5,6	7,1	8,8	10,2	11,5
70 años	3,0	3,3	3,7	4,5	5,6	7,0	8,8	10,1	11,5
75 años	3,0	3,3	3,7	4,5	5,6	7,0	8,8	10,1	11,5
80 años	3,0	3,3	3,7	4,4	5,5	7,0	8,8	10,1	11,4

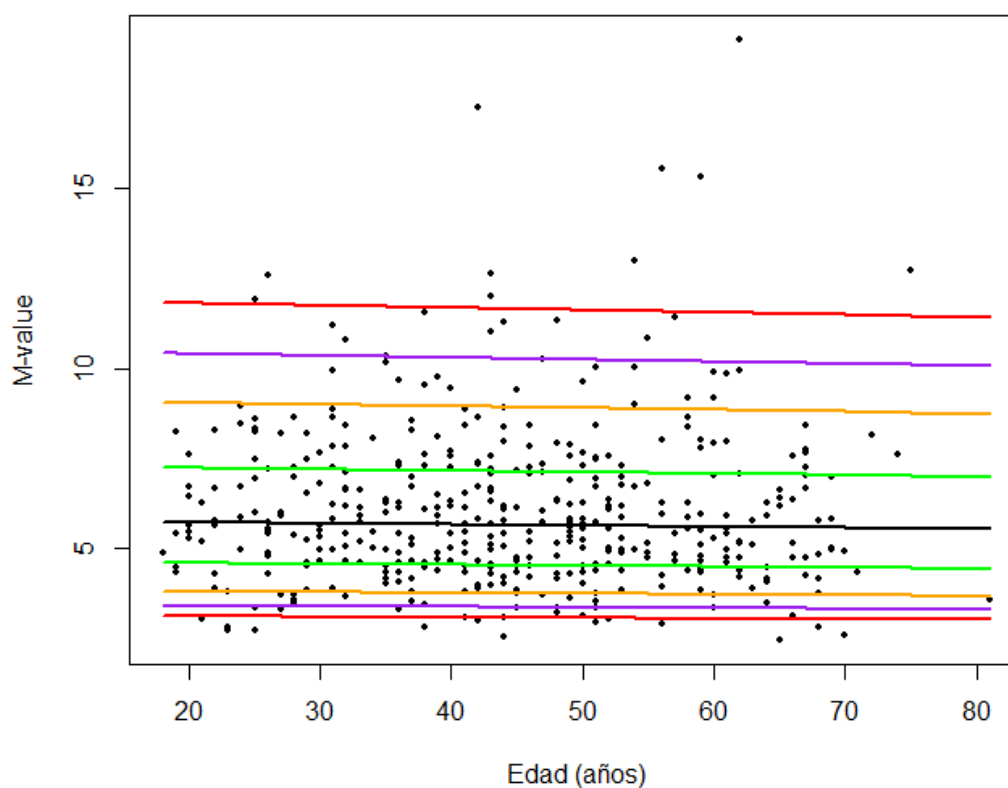


Figura 27. Percentiles de referencia por edades para M-Value.

2.6 J-INDEX

2.6.1 Descripción de J-Index acorde al status glucémico

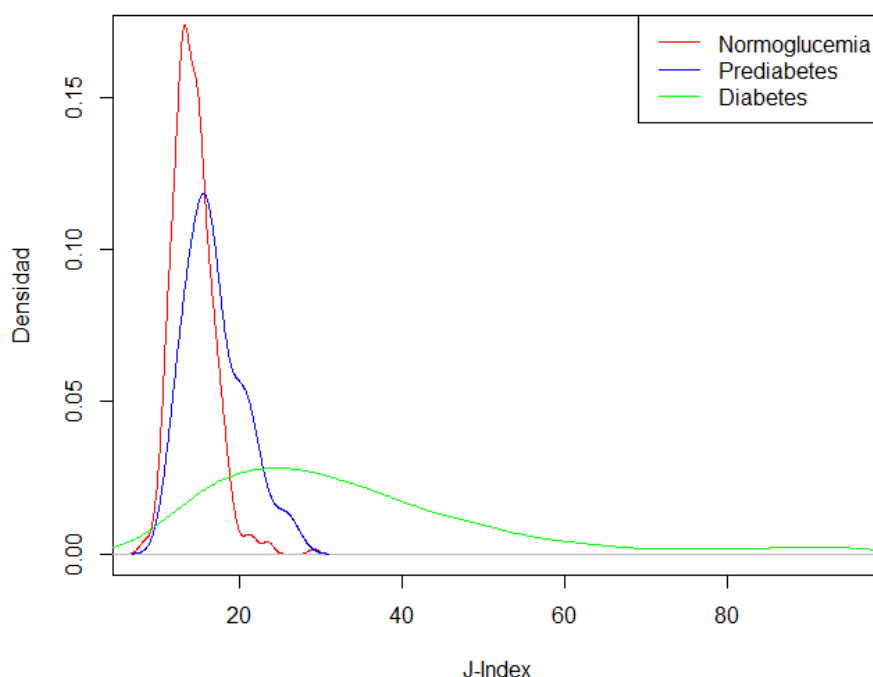


Figura 28. Distribución de los valores de J-Index para los individuos de la muestra en función del status glucémico

Tabla 33. Valores medios de J-Index y percentiles de J-Index para los individuos de la muestra en función de su status glucémico.

	Normoglucémicos	Prediabéticos	Diabéticos
Media	14,3	16,9	33,7
DE	2,5	3,6	17,9
Mínimo	8,0	10,9	11,9
P5	10,9	11,8	13,7
P25	12,7	14,4	20,7
P50	14,0	16,2	29,0
P75	15,7	19,6	39,8
P95	18,4	24,9	78,3
Máximo	21,2	26,9	95,5

Se observa un discreto aumento de los valores de J-index en los individuos prediabéticos en comparación con los individuos sanos. Dichos valores aumentan de manera notable cuando se compara el grupo de diabéticos con los otros dos grupos. La distribución de los valores de J-Index entre los individuos normoglucémicos de la muestra se ajusta a una distribución “Box-Cox-t-orig.”, por lo que el análisis de los datos se realizó teniendo en cuenta dicha distribución.

2.6.2 Descripción de J-Index en los sujetos normoglucémicos de la muestra

Tabla 34. Valores medios de J-Index y distintos percentiles para los individuos normoglucémicos de la muestra en función de las distintas variables categóricas estudiadas

	Media (DE)	P50 (P25 - P75)	Mínimo - Máximo
GRUPOS DE EDAD			
18-29	13,4 (2,3)	13,1 (12,0 - 14,6)	(9,5 - 23,8)
30-39	13,9 (2,3)	13,6 (12,2 - 15,1)	(10,0 - 23,6)
40-49	14,3 (2,5)	14,1 (12,7 - 15,9)	(8,7 - 22,9)
50-59	14,7 (2,3)	14,7 (13,3 - 16,3)	(8,0 - 20,8)
≥ 60	15,3 (3,0)	14,9 (13,3 - 16,6)	(10,2 - 29,1)
SEXO			
Hombre	14,3 (2,4)	13,9 (12,7 - 15,8)	(8,8 - 21,4)
Mujer	14,3 (2,6)	13,9 (12,6 - 15,6)	(8,0 - 29,1)
IMC			
Normopeso	13,9 (2,2)	13,6 (12,4 - 15,3)	(8,0 - 23,6)
Sobrepeso	14,2 (2,4)	13,8 (12,5 - 15,5)	(8,4 - 23,8)
Obesidad	15,1 (2,8)	14,9 (13,5 - 16,5)	(8,8 - 29,1)
ACTIVIDAD FÍSICA			
Baja	14,4 (2,7)	14,2 (12,9 - 15,7)	(8,0 - 29,1)
Moderada	14,6 (2,5)	14,3 (12,8 - 16,3)	(9,7 - 23,8)
Intensa	13,8 (2,2)	13,5 (12,2 - 15,2)	(9,5 - 22,0)
CALORÍAS DIETA HOMBRES			
Mín (1539) - P25 (2112,25)	14,0 (2,1)	13,5 (12,6 - 15,6)	(10,2 - 18,1)
P25 (2112,25) - P75 (2799,75)	14,5 (2,3)	14,5 (12,9 - 16,1)	(8,6 - 21,0)
P75 (2799,75) - Máx (4358)	14,0 (2,7)	13,7 (12,1 - 15,4)	(10,0 - 21,4)
CALORÍAS DIETA MUJER			
Mín (907) - P25 (1636,5)	14,8 (3,2)	14,1 (12,8 - 16,2)	(10,0 - 29,2)
P25 (1636,5) - P75 (2188,5)	14,4 (2,5)	14,3 (12,7 - 15,9)	(8,0 - 23,8)
P75 (2188,5) - Máx (3541)	13,9 (2,2)	13,5 (12,3 - 15,0)	(10,0 - 22,0)
CONSUMO DE ALCOHOL			
No bebedores	14,3 (2,3)	14,0 (12,7 - 15,4)	(9,7 - 22,0)
Bebedores moderados	14,5 (2,6)	14,0 (12,6 - 16,0)	(8,4 - 29,1)
Grandes bebedores	13,9 (2,6)	13,7 (12,5 - 15,4)	(8,0 - 21,0)
CONSUMO DE TABACO			
No fumadores	14,4 (2,6)	13,9 (12,6 - 15,6)	(9,5 - 29,1)
Exfumadores	14,3 (2,5)	14,3 (12,7 - 16,0)	(10,0 - 23,6)
Fumadores	14,2 (2,4)	13,8 (12,8 - 15,7)	(8,0 - 22,9)

Normopeso (IMC = 18,5 - 24,9 kg/m²); Sobrepeso (IMC = 25 - 29,9 kg/m²); Obesidad (IMC ≥ 30 kg/m²). Niveles de actividad física extraídos del cuestionario IPAQ. No fumadores (nunca han fumado o fuman < 1 cigarrillo/semana); Exfumadores (Dejaron de fumar hace más de 1 año); Fumadores (sujetos que fuman ≥ 1 cigarrillo/semana y aquellos que habiendo dejado el hábito fumaban hace menos de 1 año).Grandes bebedores (consumo de alcohol > 140 gr/semana); Bebedores moderados (consumo de alcohol de 1-140 gr/semana); No bebedores (abstemios o consumo de alcohol < 1 gr/semana). El consumo de calorías se expresó en forma de percentiles y se separó por sexos debido a los diferentes requerimientos energéticos de los mismos.

2.6.3 Análisis multivariante de J-Index en los sujetos normoglucémicos de la muestra

Tabla 35. Resultados del análisis multivariante.

Variable	Coficiente	Error estándar	P valor
GLUCEMIA EN AYUNAS, mg/dl	$3,516 e^{-3}$	$1,040 e^{-3}$	0,001**
EDAD, años	$1,877 e^{-3}$	$6,698 e^{-4}$	0,005**
SEXO			
Mujer	Ref.		
Hombre	$2,219 e^{-3}$	$1,793 e^{-2}$	0,902
IMC	$3,450 e^{-3}$	$1,787 e^{-3}$	0,054
NIVEL DE ACTIVIDAD FÍSICA			
Baja	Ref.		
Moderada	$6,667 e^{-3}$	$1,786 e^{-2}$	0,709
Intensa	$-3,321 e^{-2}$	$1,967 e^{-2}$	0,092
CONSUMO DE TABACO			
No fumadores	Ref.		
Exfumadores	$-3,487 e^{-3}$	$1,866 e^{-2}$	0,852
Fumadores	$2,473 e^{-2}$	$2,009 e^{-2}$	0,219
CONSUMO DE ALCOHOL			
No bebedores	Ref.		
Bebedores moderados	$5,423 e^{-3}$	$1,694 e^{-2}$	0,749
Grandes bebedores	$-5,737 e^{-2}$	$2,890 e^{-2}$	0,047**
CONSUMO DE CALORÍAS	$-1,149 e^{-5}$	$3,933 e^{-7}$	0,000**

Actividad física intensa (3 días o más de actividad física vigorosa sumando un mínimo total de al menos 1500 METs-minutos/semana, o 7 días o más de cualquier combinación de andar, actividad física moderada o actividad física vigorosa sumando un mínimo total de al menos 3000 Mets-minutos/semana); Actividad física moderada (3 días o más de actividad física vigorosa con una duración de al menos 20 minutos por día o 5 días o más de intensidad física moderada y/o andar al menos 30 minutos por día o 5 días o más de cualquier combinación de andar, actividad física moderada y actividad física vigorosa sumando un mínimo total de al menos 600 Mets-minutos/semana; Actividad física baja (el individuo no realiza ninguna actividad física o realiza actividad física insuficiente para ser encuadrado en los dos grupos anteriores). No fumadores (nunca han fumado o fuman < 1 cigarrillo/semana); Exfumadores (Abandonaron el hábito tabáquico hace más de 1 año); Fumadores (sujetos que fuman mínimo 1 cigarrillo/semana y aquellos que habiendo cesado el hábito tabáquico eran fumadores hace menos de 1 año).Grandes bebedores (consumo de alcohol > 140 gr/semana); Bebedores moderados (consumo de alcohol de 1-140 gr/semana); No bebedores (abstemios o consumo de alcohol < 1 gr/semana).

Los resultados del análisis multivariante muestran que los niveles de glucemia en ayunas y la edad de los sujetos tienen una asociación significativa positiva con los niveles de J-index, mientras que ser un gran bebedor y, sobre todo, el total de calorías ingeridas en la dieta tienen una asociación negativa estadísticamente significativa con los niveles de J-index obtenidos. El resto de variables no muestran asociación aunque el IMC tiene un P-valor cercano a la significación.

2.6.4 Valores de referencia de J-Index percentilados por edades

Tabla 36. Percentiles de referencia por edades para J-Index.

Edad	P2,5	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95	P97,5
20 años	9,6	10,1	10,8	11,8	13,1	14,5	16,1	17,2	18,5
25 años	9,7	10,3	10,9	12,0	13,2	14,7	16,3	17,5	18,7
30 años	9,9	10,5	11,1	12,2	13,4	14,9	16,5	17,8	19,0
35 años	10,0	10,6	11,3	12,4	13,6	15,1	16,8	18,0	19,3
40 años	10,2	10,8	11,4	12,5	13,9	15,4	17,1	18,3	19,6
45 años	10,3	10,9	11,6	12,7	14,1	15,6	17,3	18,6	19,9
50 años	10,5	11,1	11,8	12,9	14,3	15,8	17,6	18,9	20,2
55 años	10,7	11,3	12,0	13,1	14,5	16,1	17,8	19,1	20,5
60 años	10,8	11,4	12,1	13,3	14,7	16,3	18,1	19,4	20,8
65 años	11,0	11,6	12,3	13,5	14,9	16,6	18,4	19,7	21,1
70 años	11,2	11,8	12,5	13,7	15,2	16,8	18,7	20,0	21,4
75 años	11,3	12,0	12,7	13,9	15,4	17,1	18,9	20,3	21,8
80 años	11,5	12,1	12,9	14,1	15,6	17,3	19,2	20,6	22,1

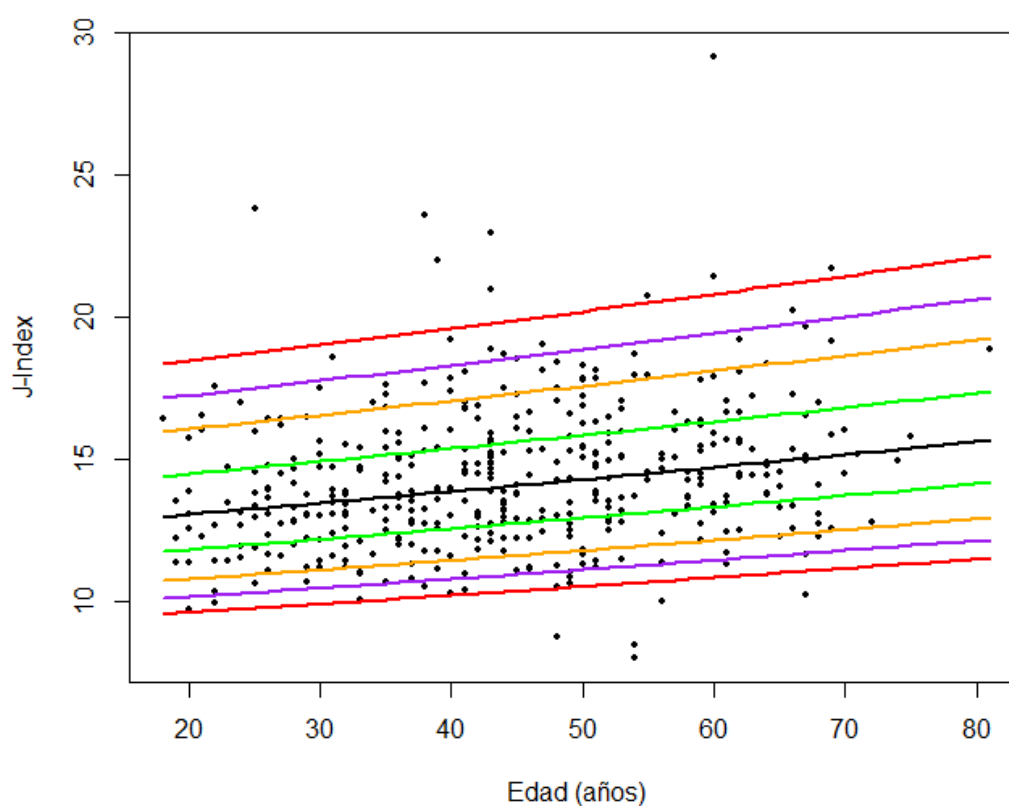


Figura 29. Percentiles de referencia por edades para J-Index.

2.7 MAGE

2.7.1 Descripción de MAGE acorde al status glucémico

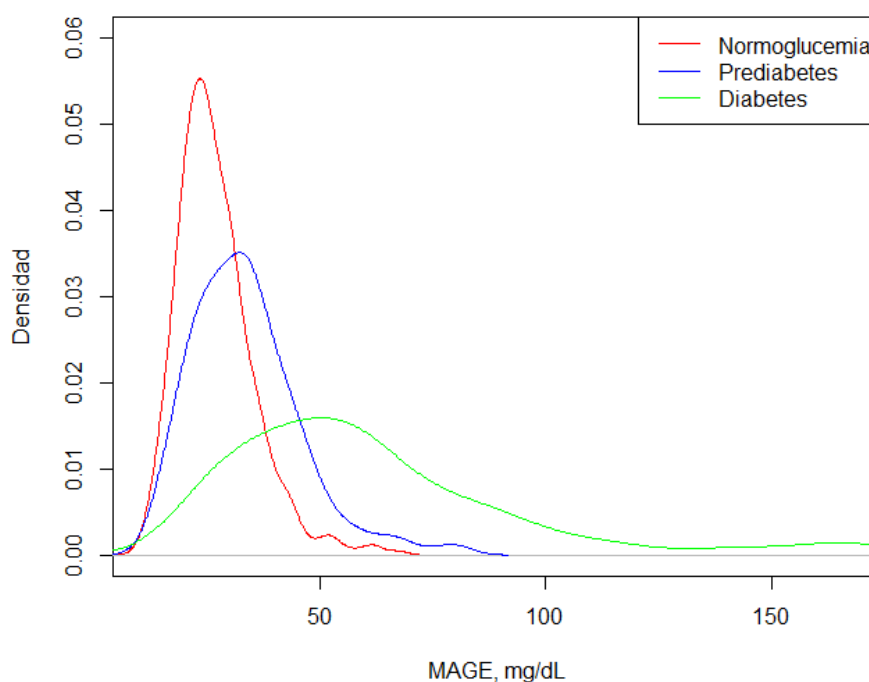


Figura 30. Distribución de los valores de MAGE para los individuos de la muestra en función del status glucémico

Tabla 37. Valores medios de MAGE y percentiles de MAGE para los individuos de la muestra en función de su status glucémico.

	Normoglucémicos	Prediabéticos	Diabéticos
Media	26,9	33,5	61,1
DE	8,5	12,1	32,4
Mínimo	10,6	15,0	21,6
P5	15,5	16,7	23,8
P25	20,9	24,8	40,1
P50	25,4	32,3	55,5
P75	31,2	40,0	73,7
P95	42,5	57,0	144,5
Máximo	67,4	79,3	168,1

Valores expresados en mg/dl

Se observa que los valores de MAGE aumentan a medida que el status glucémico progresa de normoglucemia a prediabetes y diabetes, siendo este aumento mucho más notorio en el grupo de sujetos con diabetes. La dispersión de los datos también es mayor en este último grupo en comparación con los dos anteriores. La distribución de los valores de MAGE entre los individuos normoglucémicos de la muestra se ajusta a una distribución “Reverse Gumbel”, por lo que el análisis de los datos se realizó teniendo en cuenta dicha distribución.

2.7.2 Descripción de MAGE en los sujetos normoglucémicos de la muestra

Tabla 38. Valores medios de MAGE y distintos percentiles para los individuos normoglucémicos de la muestra en función de las distintas variables categóricas estudiadas

	Media (DE)	P50 (P25 - P75)	Mínimo - Máximo
GRUPOS DE EDAD			
18-29	24,6 (8,6)	22,8 (19,1 - 29,0)	(10,6 - 67,4)
30-39	26,8 (8,5)	24,2 (20,5 - 31,6)	(13,5 - 62,5)
40-49	27,3 (9,3)	26,0 (20,6 - 31,2)	(10,6 - 61,9)
50-59	27,9 (7,8)	26,4 (22,6 - 31,6)	(12,4 - 52,6)
≥ 60	27,7 (8,0)	26,2 (22,8 - 31,8)	(14,0 - 51,4)
SEXO			
Hombre	26,3 (8,2)	25,4 (20,7 - 31,3)	(10,6 - 59,7)
Mujer	27,3 (8,8)	25,4 (21,4 - 31,2)	(12,4 - 67,4)
IMC			
Normopeso	27,2 (8,3)	26,0 (21,5 - 31,5)	(10,6 - 62,5)
Sobrepeso	26,7 (8,9)	25,1 (20,6 - 30,7)	(13,5 - 67,4)
Obesidad	26,8 (8,3)	25,5 (21,1 - 30,9)	(10,6 - 56,4)
ACTIVIDAD FÍSICA			
Baja	27,7 (8,9)	25,6 (21,1 - 31,7)	(10,6 - 61,9)
Moderada	27,3 (8,8)	26,3 (21,5 - 31,4)	(12,5 - 67,4)
Intensa	25,3 (7,5)	24,1 (20,5 - 29,1)	(10,6 - 59,7)
CALORÍAS DIETA HOMBRES			
Mín (1539) - P25 (2112,25)	26,6 (7,9)	25,6 (20,9 - 29,4)	(15,3 - 53,4)
P25 (2112,25) - P75 (2799,75)	26,7 (7,8)	26,2 (21,3 - 32,4)	(10,6 - 51,4)
P75 (2799,75) - Máx (4358)	25,3 (9,2)	23,0 (20,4 - 28,4)	(10,6 - 59,7)
CALORÍAS DIETA MUJER			
Mín (907) - P25 (1636,5)	28,9 (9,4)	26,1 (23,1 - 33,2)	(13,9 - 61,9)
P25 (1636,5) - P75 (2188,5)	27,8 (9,2)	25,8 (21,8 - 31,2)	(12,5 - 67,4)
P75 (2188,5) - Máx (3541)	25,3 (7,1)	24,3 (20,0 - 28,9)	(12,4 - 44,5)
CONSUMO DE ALCOHOL			
No bebedores	26,7 (7,5)	25,5 (21,5 - 30,4)	(13,9 - 61,9)
Bebedores moderados	27,7 (9,6)	25,9 (21,3 - 32,4)	(10,6 - 67,4)
Grandes bebedores	24,4 (6,2)	24,2 (19,8 - 29,7)	(14,2 - 37,2)
CONSUMO DE TABACO			
No fumadores	27,2 (8,2)	26,1 (21,5 - 31,4)	(12,4 - 67,4)
Exfumadores	26,5 (9,4)	24,3 (20,6 - 30,4)	(10,6 - 62,5)
Fumadores	26,7 (8,5)	24,9 (20,9 - 31,2)	(10,6 - 56,4)

Valores en mg/dl. Normopeso (IMC = 18,5 - 24,9 kg/m²); Sobrepeso (IMC = 25 - 29,9 kg/m²); Obesidad (IMC ≥ 30 kg/m²). Niveles de actividad física extraídos del cuestionario IPAQ. No fumadores (nunca han fumado o fuman < 1 cigarrillo/semana); Exfumadores (Dejaron de fumar hace más de 1 año); Fumadores (sujetos que fuman ≥ 1 cigarrillo/semana y aquellos que habiendo dejado el hábito fumaban hace menos de 1 año). Grandes bebedores (consumo de alcohol > 140 gr/semana); Bebedores moderados (consumo de alcohol de 1-140 gr/semana); No bebedores (abstemios o consumo de alcohol < 1 gr/semana). El consumo de calorías se expresó en forma de percentiles y se separó por sexos debido a los diferentes requerimientos energéticos de los mismos.

2.7.3 Análisis multivariante de MAGE en los sujetos normoglucémicos de la muestra

Tabla 39. Resultados del análisis multivariante.

Variable	Coficiente	Error estándar	P valor
GLUCEMIA EN AYUNAS, mg/dl	0,009	0,041	0,814
EDAD, años	0,053	0,028	0,065
SEXO			
Mujer	Ref.		
Hombre	1,349	0,837	0,108
IMC	0,032	0,079	0,680
NIVEL DE ACTIVIDAD FÍSICA			
Baja	Ref.		
Moderada	-0,269	0,733	0,713
Intensa	-0,963	0,820	0,241
CONSUMO DE TABACO			
No fumadores	Ref.		
Exfumadores	-1,336	0,774	0,085
Fumadores	-0,532	0,828	0,521
CONSUMO DE ALCOHOL			
No bebedores	Ref.		
Bebedores moderados	0,086	0,727	0,906
Grandes bebedores	-0,705	1,261	0,577
CONSUMO DE CALORÍAS	-0,003	0,001	0,000**

Actividad física intensa (3 días o más de actividad física vigorosa sumando un mínimo total de al menos 1500 METs-minutos/semana, o 7 días o más de cualquier combinación de andar, actividad física moderada o actividad física vigorosa sumando un mínimo total de al menos 3000 Mets-minutos/semana); **Actividad física moderada** (3 días o más de actividad física vigorosa con una duración de al menos 20 minutos por día o 5 días o más de intensidad física moderada y/o andar al menos 30 minutos por día o 5 días o más de cualquier combinación de andar, actividad física moderada y actividad física vigorosa sumando un mínimo total de al menos 600 Mets-minutos/semana; **Actividad física baja** (el individuo no realiza ninguna actividad física o realiza actividad física insuficiente para ser encuadrado en los dos grupos anteriores). **No fumadores** (nunca han fumado o fuman < 1 cigarrillo/semana); **Exfumadores** (Abandonaron el hábito tabáquico hace más de 1 año); **Fumadores** (sujetos que fuman mínimo 1 cigarrillo/semana y aquellos que habiendo cesado el hábito tabáquico eran fumadores hace menos de 1 año). **Grandes bebedores** (consumo de alcohol > 140 gr/semana); **Bebedores moderados** (consumo de alcohol de 1-140 gr/semana); **No bebedores** (abstemios o consumo de alcohol < 1 gr/semana).

Los resultados del análisis multivariante muestran que el total de calorías ingeridas en la dieta tiene una asociación negativa estadísticamente significativa con los niveles de MAGE obtenidos. El resto de variables estudiadas no muestran relación alguna, aunque la edad de los sujetos muestra un valor P cercano a la significación.

2.7.4 Valores de referencia de MAGE percentilados por edades

Tabla 40. Percentiles de referencia por edades para MAGE.

Edad	P2,5	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95	P97,5
20 años	13,2	14,6	16,3	19,6	24,2	29,9	36,5	41,2	45,9
25 años	13,5	14,9	16,6	19,9	24,5	30,2	36,8	41,5	46,2
30 años	13,8	15,2	16,9	20,2	24,8	30,5	37,1	41,8	46,5
35 años	14,1	15,5	17,2	20,5	25,1	30,8	37,4	42,1	46,8
40 años	14,4	15,8	17,5	20,8	25,4	31,1	37,7	42,5	47,1
45 años	14,7	16,1	17,8	21,1	25,7	31,4	38,0	42,8	47,4
50 años	15,0	16,4	18,1	21,4	26,0	31,7	38,3	43,1	47,7
55 años	15,3	16,7	18,4	21,7	26,3	32,1	38,6	43,4	48,0
60 años	15,6	17,0	18,7	22,0	26,6	32,4	38,9	43,7	48,3
65 años	15,9	17,3	19,0	22,3	26,9	32,7	39,2	44,0	48,6
70 años	16,2	17,6	19,3	22,6	27,2	33,0	39,5	44,3	48,9
75 años	16,5	17,9	19,6	23,0	27,5	33,3	39,8	44,6	49,2
80 años	16,8	18,2	19,9	23,3	27,8	33,6	40,2	44,9	49,5

Valores expresados en mg/dL

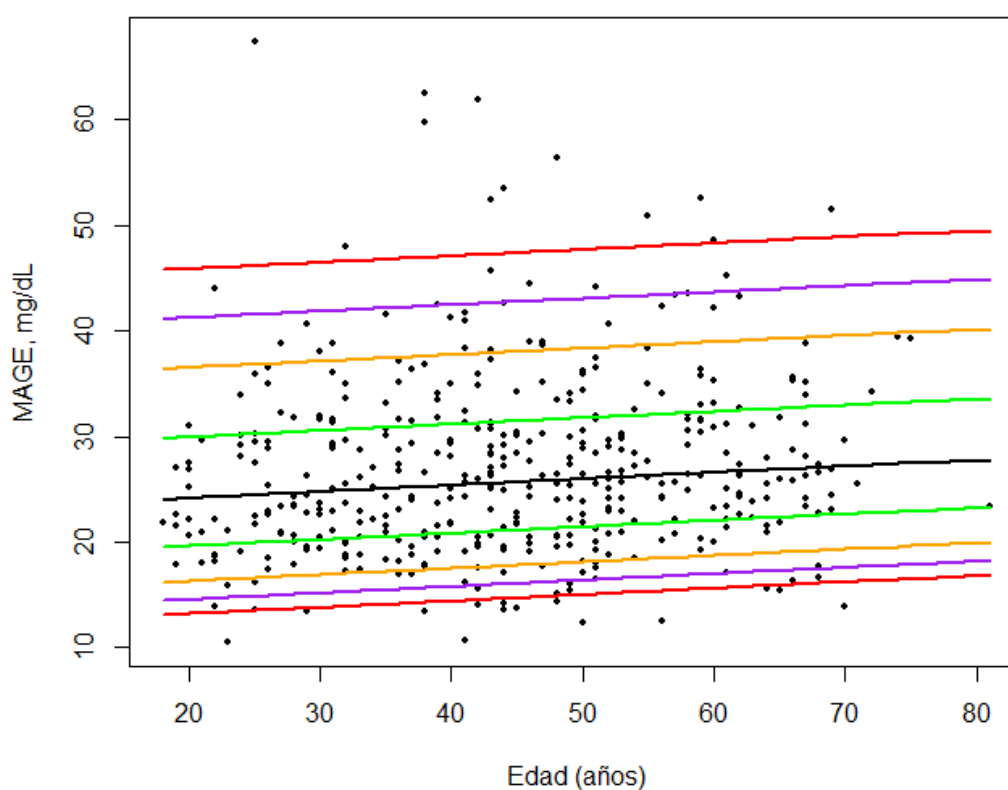


Figura 31. Percentiles de referencia por edades para MAGE.

2.8 MAG

2.8.1 Descripción de MAG acorde al status glucémico

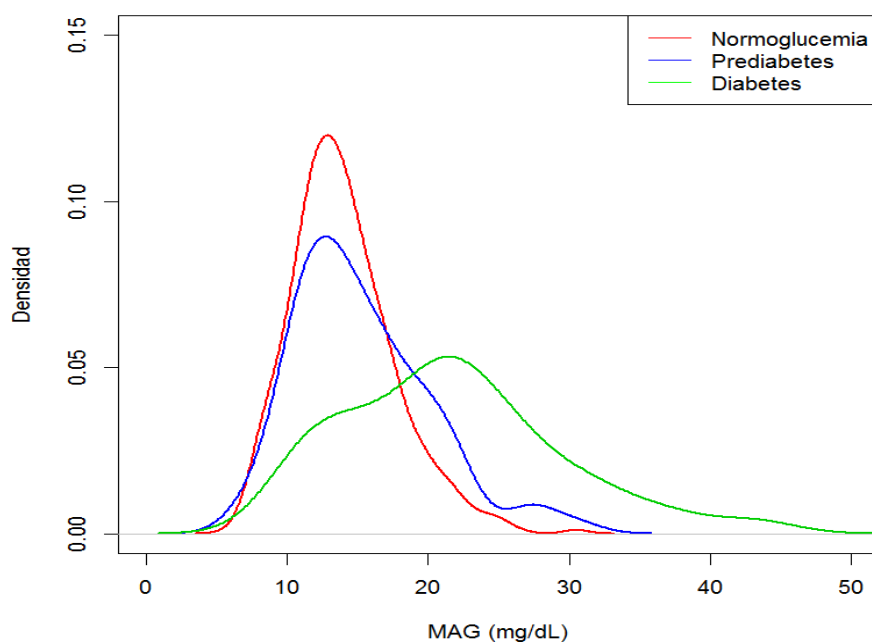


Figura 32. Distribución de los valores de MAG para los individuos de la muestra en función del status glucémico

Tabla 41. Valores medios de MAG y percentiles de MAG para los individuos de la muestra en función de su status glucémico.

	Normoglucémicos	Prediabéticos	Diabéticos
Media	14,0	15,3	21,7
DE	3,7	4,8	7,8
Mínimo	6,1	6,6	9,4
P5	8,5	8,7	10,8
P25	11,5	11,7	15,5
P50	13,6	14,1	21,3
P75	16,0	18,2	26,0
P95	21,0	26,2	37,0
Máximo	30,5	30,7	43,7

Valores expresados en mg/dl

Se observa un aumento de los valores de MAG a medida que progresa el status glucémico de normoglucemia a prediabetes y diabetes. Este aumento se hace más notorio en los individuos con Diabetes Mellitus. De igual modo la dispersión de los datos es mayor en el grupo de individuos con DM que en cualquiera de los otros dos grupos. La distribución de los valores de MAG entre los individuos normoglucémicos de la muestra se ajusta a una distribución “Log Normal”, por lo que el análisis de los datos se realizó teniendo en cuenta dicha distribución.

2.8.2 Descripción de MAG en los sujetos normoglucémicos de la muestra

Tabla 42. Valores medios de MAG y distintos percentiles para los individuos normoglucémicos de la muestra en función de las distintas variables categóricas estudiadas

	Media (DE)	P50 (P25 - P75)	Mínimo - Máximo
GRUPOS DE EDAD			
18-29	13,5 (3,4)	13,1 (11,0 - 16,5)	(7,9 - 21,0)
30-39	14,0 (4,0)	13,1 (11,8 - 15,8)	(6,1 - 30,5)
40-49	14,3 (4,0)	14,0 (11,3 - 16,8)	(6,9 - 26,2)
50-59	13,8 (3,3)	13,8 (11,3 - 15,6)	(7,4 - 24,4)
≥ 60	14,1 (3,6)	13,9 (11,6 - 15,7)	(7,7 - 23,3)
SEXO			
Hombre	14,0 (3,7)	13,6 (11,2 - 16,4)	(6,9 - 24,8)
Mujer	14,0 (3,7)	13,5 (11,7 - 15,8)	(6,1 - 30,5)
IMC			
Normopeso	14,5 (3,7)	14,1 (12,2 - 16,3)	(7,7 - 30,5)
Sobrepeso	13,8 (3,7)	12,94 (11,2 - 16,5)	(7,4 - 24,8)
Obesidad	13,6 (3,6)	13,6 (11,1 - 15,5)	(6,1 - 24,9)
ACTIVIDAD FÍSICA			
Baja	14,1 (3,7)	13,5 (11,7 - 16,3)	(6,1 - 24,9)
Moderada	14,1 (3,8)	13,69 (11,5 - 16,1)	(7,6 - 30,5)
Intensa	13,6 (3,4)	13,30 (11,1 - 15,7)	(7,0 - 24,8)
CALORÍAS DIETA HOMBRES			
Mín (1539) - P25 (2112,25)	13,9 (3,6)	12,2 (11,1 - 16,7)	(8,9 - 20,1)
P25 (2112,25) - P75 (2799,75)	14,1 (3,5)	14,19 (11,0 - 17,2)	(7,8 - 19,9)
P75 (2799,75) - Máx (4358)	14,7 (3,8)	14,4 (11,9 - 16,9)	(7,8 - 24,8)
CALORÍAS DIETA MUJER			
Mín (907) - P25 (1636,5)	14,4 (3,4)	14,4 (12,3 - 16,8)	(7,6 - 23,3)
P25 (1636,5) - P75 (2188,5)	13,9 (3,8)	13,2 (11,5 - 15,5)	(6,1 - 30,5)
P75 (2188,5) - Máx (3541)	13,5 (3,6)	12,87 (11,1 - 15,6)	(7,0 - 24,9)
CONSUMO DE ALCOHOL			
No bebedores	14,0 (3,4)	13,8 (11,9 - 15,7)	(6,1 - 26,2)
Bebedores moderados	14,2 (3,9)	13,34 (11,3 - 16,6)	(6,9 - 30,5)
Grandes bebedores	12,8 (3,3)	12,6 (10,2 - 15,1)	(7,4 - 21,9)
CONSUMO DE TABACO			
No fumadores	14,0 (3,5)	13,8 (11,7 - 16,1)	(6,1 - 26,2)
Exfumadores	13,9 (4,1)	13,3 (11,1 - 15,5)	(7,8 - 30,5)
Fumadores	13,9 (3,5)	13,3 (11,5 - 15,7)	(6,9 - 23,6)

Valores en mg/dl. Normopeso (IMC = 18,5 - 24,9 kg/m²); Sobrepeso (IMC = 25 - 29,9 kg/m²); Obesidad (IMC ≥ 30 kg/m²). Niveles de actividad física extraídos del cuestionario IPAQ. No fumadores (nunca han fumado o fuman < 1 cigarrillo/semana); Exfumadores (Dejaron de fumar hace más de 1 año); Fumadores (sujetos que fuman ≥ 1 cigarrillo/semana y aquellos que habiendo dejado el hábito fumaban hace menos de 1 año). Grandes bebedores (consumo de alcohol > 140 gr/semana); Bebedores moderados (consumo de alcohol de 1-140 gr/semana); No bebedores (abstemios o consumo de alcohol < 1 gr/semana). El consumo de calorías se expresó en forma de percentiles y se separó por sexos debido a los diferentes requerimientos energéticos de los mismos.

2.8.3 Análisis multivariante de MAG en los sujetos normoglucémicos de la muestra

Tabla 43. Resultados del análisis multivariante.

Variable	Coeficiente	Error estándar	P valor
GLUCEMIA EN AYUNAS, mg/dl	2,492 e^{-3}	1,504 e^{-3}	0,098
EDAD, años	9,120 e^{-4}	1,054 e^{-3}	0,388
SEXO			
Mujer	Ref.		
Hombre	2,055 e^{-2}	3,211 e^{-2}	0,522
IMC	-6,258 e^{-3}	2,946 e^{-3}	0,034**
NIVEL DE ACTIVIDAD FÍSICA			
Baja	Ref.		
Moderada	-8,747 e^{-3}	2,926 e^{-2}	0,765
Intensa	-3,268 e^{-2}	3,256 e^{-2}	0,316
CONSUMO DE TABACO			
No fumadores	Ref.		
Exfumadores	-1,320 e^{-2}	3,086 e^{-2}	0,669
Fumadores	1,648 e^{-3}	3,282 e^{-2}	0,960
CONSUMO DE ALCOHOL			
No bebedores	Ref.		
Bebedores moderados	3,184 e^{-3}	2,814 e^{-2}	0,910
Grandes bebedores	-1,075 e^{-1}	4,727 e^{-2}	0,023**
CONSUMO DE CALORÍAS	-1,160 e^{-5}	2,877 e^{-5}	0,687

Actividad física intensa (3 días o más de actividad física vigorosa sumando un mínimo total de al menos 1500 METs-minutos/semana, o 7 días o más de cualquier combinación de andar, actividad física moderada o actividad física vigorosa sumando un mínimo total de al menos 3000 Mets-minutos/semana); **Actividad física moderada** (3 días o más de actividad física vigorosa con una duración de al menos 20 minutos por día o 5 días o más de intensidad física moderada y/o andar al menos 30 minutos por día o 5 días o más de cualquier combinación de andar, actividad física moderada y actividad física vigorosa sumando un mínimo total de al menos 600 Mets-minutos/semana; **Actividad física baja** (el individuo no realiza ninguna actividad física o realiza actividad física insuficiente para ser encuadrado en los dos grupos anteriores). **No fumadores** (nunca han fumado o fuman < 1 cigarrillo/semana); **Exfumadores** (Abandonaron el hábito tabáquico hace más de 1 año); **Fumadores** (sujetos que fuman mínimo 1 cigarrillo/semana y aquellos que habiendo cesado el hábito tabáquico eran fumadores hace menos de 1 año). **Grandes bebedores** (consumo de alcohol > 140 gr/semana); **Bebedores moderados** (consumo de alcohol de 1-140 gr/semana); **No bebedores** (abstemios o consumo de alcohol < 1 gr/semana).

Los resultados del análisis multivariante muestran que el índice de masa corporal así como el ser grandes consumidores de alcohol tienen una asociación negativa estadísticamente significativa con los niveles de MAG obtenidos. El resto de variables estudiadas no muestran ningún tipo de asociación.

2.8.4 Valores de referencia de MAG percentilados por edades

Tabla 44. Percentiles de referencia por edades para MAG.

Edad	P2,5	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95	P97,5
20 años	6,5	7,7	9,6	11,4	13,8	16,7	19,9	24,8	29,4
25 años	6,5	7,7	9,6	11,5	13,9	16,9	20,1	25,0	29,7
30 años	6,6	7,8	9,7	11,6	14,0	17,0	20,2	25,0	29,7
35 años	6,6	7,9	9,8	11,7	14,1	17,1	20,4	25,4	30,2
40 años	6,7	7,9	9,9	11,8	14,3	17,3	20,6	25,6	30,4
45 años	6,7	8,0	10,0	11,9	14,4	17,4	20,7	25,8	30,7
50 años	6,8	8,1	10,0	11,9	14,5	17,6	20,9	26,1	30,9
55 años	6,8	8,1	10,1	12,0	14,6	17,7	21,1	26,3	31,2
60 años	6,9	8,2	10,2	12,1	14,7	17,9	21,2	26,5	31,4
65 años	7,0	8,3	10,3	12,2	14,9	18,0	21,4	26,7	31,7
70 años	7,0	8,3	10,4	12,3	15,0	18,2	21,6	26,9	31,9
75 años	7,1	8,4	10,5	12,5	15,1	18,3	21,8	27,2	32,2
80 años	7,1	8,5	10,6	12,6	15,2	18,5	22,0	27,4	32,5

Valores expresados en mg/dL

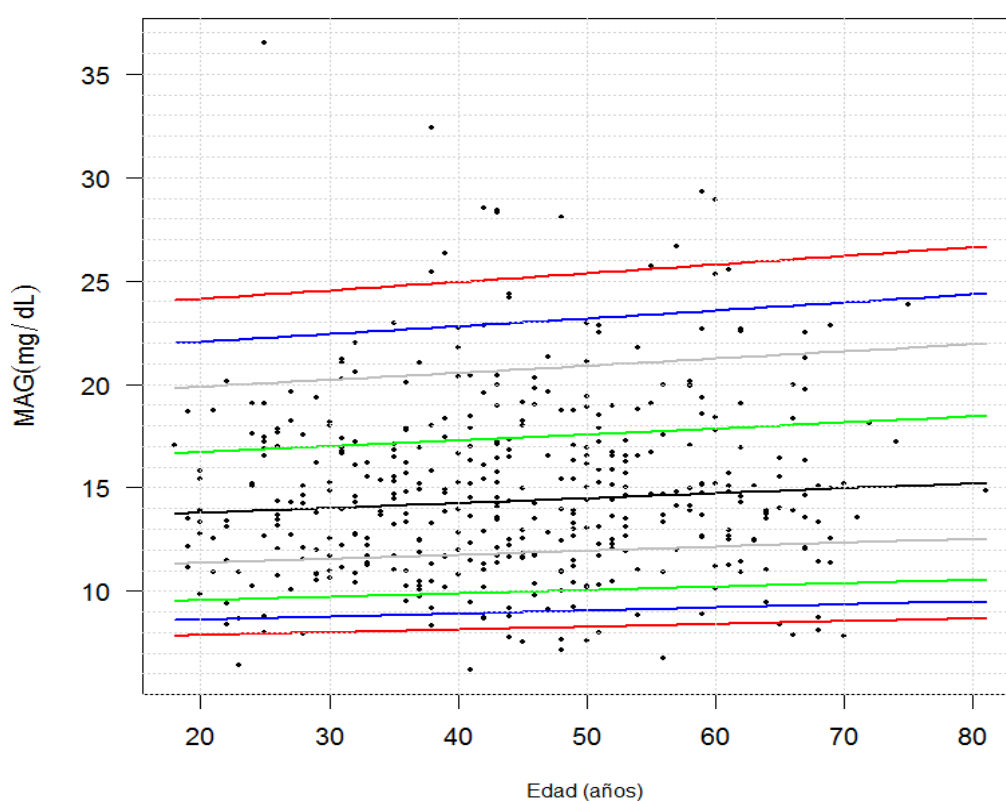


Figura 33. Percentiles de referencia por edades para MAG

2.9 ADDR

2.9.1 Descripción de ADDR acorde al status glucémico

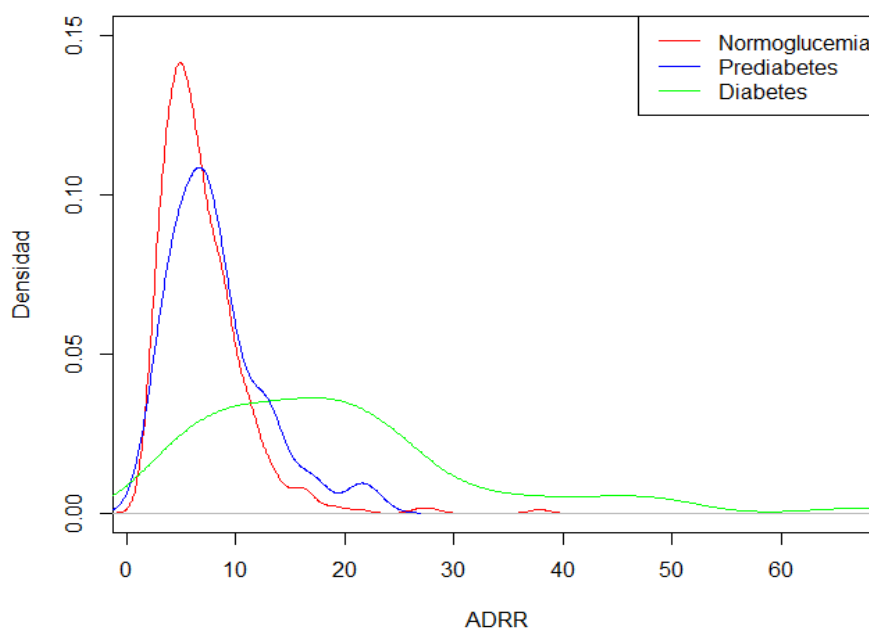


Figura 34. Distribución de los valores de ADDR para los individuos de la muestra en función del status glucémico.

Tabla 45. Valores medios de ADDR y percentiles de ADDR para los individuos de la muestra en función de su status glucémico.

	Normoglucémicos	Prediabéticos	Diabéticos
Media	6,9	8,2	19,0
DE	3,9	4,5	12,5
Mínimo	1,5	1,6	3,3
P5	2,7	2,7	4,2
P25	4,4	4,9	10,1
P50	6,1	7,2	17,5
P75	8,6	10,2	24,4
P95	13,4	17,7	47,3
Máximo	37,8	22,7	66,5

Se observa un aumento de los valores de ADDR a medida que progresa el status glucémico de normoglucemia a prediabetes y diabetes. Estas diferencias observadas son pequeñas al comparar el grupo de normoglucémicos con el grupo de prediabéticos y se hacen mucho más notorias al comparar cualquiera de los grupos anteriores con el grupo de diabéticos. La dispersión de los datos es mucho mayor en el grupo de sujetos con DM. La distribución de los valores de la ADDR en la muestra estudiada se ajusta a una distribución “Log normal”, por lo que el análisis de los datos se realizó teniendo en cuenta dicha distribución.

2.9.2 Descripción de ADRR en los sujetos normoglucémicos de la muestra

Tabla 46. Valores medios de ADRR y distintos percentiles para los individuos normoglucémicos de la muestra en función de las distintas variables categóricas estudiadas

	Media (DE)	P50 (P25 - P75)	Mínimo - Máximo
GRUPOS DE EDAD			
18-29	6,5 (3,1)	6,1 (4,0 - 8,5)	(2,1 - 17,2)
30-39	6,9 (3,5)	6,0 (4,4 - 8,8)	(2,4 - 21,3)
40-49	7,0 (3,8)	6,1 (4,5 - 8,7)	(1,5 - 28,0)
50-59	7,0 (4,0)	6,4 (4,4 - 8,3)	(1,9 - 26,8)
≥ 60	6,9 (4,9)	5,9 (4,2 - 8,9)	(1,6 - 37,8)
SEXO			
Hombre	6,6 (3,3)	6,2 (4,5 - 8,5)	(1,5 - 19,4)
Mujer	7,0 (4,1)	5,9 (4,1 - 8,7)	(1,9 - 37,8)
IMC			
Normopeso	7,2 (3,9)	6,5 (4,8 - 8,8)	(1,9 - 28,0)
Sobrepeso	7,1 (4,3)	6,1 (4,4 - 8,9)	(1,5 - 37,8)
Obesidad	6,1 (3,0)	5,4 (3,9 - 7,6)	(1,6 - 16,3)
ACTIVIDAD FÍSICA			
Baja	7,2 (4,8)	6,3 (4,2 - 8,9)	(1,9 - 37,8)
Moderada	6,6 (3,3)	5,9 (4,4 - 8,2)	(1,6 - 21,3)
Intensa	6,8 (3,1)	6,1 (4,5 - 8,5)	(1,5 - 16,5)
CALORÍAS DIETA HOMBRES			
Mín (1539) - P25 (2112,25)	6,7 (4,1)	5,4 (3,8 - 7,9)	(2,5 - 19,4)
P25 (2112,25) - P75 (2799,75)	6,8 (3,2)	6,3 (4,2 - 9,0)	(1,6 - 15,9)
P75 (2799,75) - Máx (4358)	6,3 (3,1)	5,8 (3,6 - 8,5)	(1,5 - 13,8)
CALORÍAS DIETA MUJER			
Mín (907) - P25 (1636,5)	7,8 (4,3)	6,6 (5,0 - 9,2)	(2,7 - 28,0)
P25 (1636,5) - P75 (2188,5)	7,1 (4,3)	6,4 (4,4 - 8,6)	(1,9 - 37,8)
P75 (2188,5) - Máx (3541)	6,4 (3,7)	5,4 (4,3 - 7,3)	(2,1 - 26,8)
CONSUMO DE ALCOHOL			
No bebedores	6,8 (4,2)	5,7 (4,4 - 8,3)	(1,9 - 37,8)
Bebedores moderados	7,1 (3,8)	6,3 (4,3 - 8,8)	(1,6 - 26,8)
Grandes bebedores	6,3 (2,9)	6,0 (4,1 - 8,2)	(1,5 - 15,9)
CONSUMO DE TABACO			
No fumadores	7,1 (4,1)	6,1 (4,5 - 8,9)	(2,2 - 37,8)
Exfumadores	6,6 (3,9)	5,6 (4,2 - 8,6)	(1,5 - 28,0)
Fumadores	6,6 (3,3)	6,4 (4,2 - 8,2)	(1,9 - 19,4)

Normopeso (IMC = 18,5 - 24,9 kg/m²); Sobrepeso (IMC = 25 - 29,9 kg/m²); Obesidad (IMC ≥ 30 kg/m²). Niveles de actividad física extraídos del cuestionario IPAQ. No fumadores (nunca han fumado o fuman < 1 cigarrillo/semana); Exfumadores (Dejaron de fumar hace más de 1 año); Fumadores (sujetos que fuman ≥ 1 cigarrillo/semana y aquellos que habiendo dejado el hábito fumaban hace menos de 1 año).Grandes bebedores (consumo de alcohol > 140 gr/semana); Bebedores moderados (consumo de alcohol de 1-140 gr/semana); No bebedores (abstemios o consumo de alcohol < 1 gr/semana). El consumo de calorías se expresó en forma de percentiles y se separó por sexos debido a los diferentes requerimientos energéticos de los mismos.

2.9.3 Análisis multivariante de ADRR en los sujetos normoglucémicos de la muestra

Tabla 47. Resultados del análisis multivariante.

Variable	Coficiente	Error estándar	P valor
GLUCEMIA EN AYUNAS, mg/dl	$-1,309 e^{-3}$	$2.827 e^{-3}$	0,643
EDAD, años	$-2,559 e^{-4}$	$2,003 e^{-3}$	0,898
SEXO			
Mujer	Ref.		
Hombre	$4,778 e^{-2}$	$6,181 e^{-2}$	0,440
IMC	$-8,307 e^{-3}$	$5,412 e^{-3}$	0,126
NIVEL DE ACTIVIDAD FÍSICA			
Baja	Ref.		
Moderada	$-2,988 e^{-2}$	$5,448 e^{-2}$	0,584
Intensa	$8,711 e^{-3}$	$5,963 e^{-2}$	0,884
CONSUMO DE TABACO			
No fumadores	Ref.		
Exfumadores	$-7,273 e^{-2}$	$5,750 e^{-2}$	0,207
Fumadores	$-5,689 e^{-2}$	$5,964 e^{-2}$	0,341
CONSUMO DE ALCOHOL			
No bebedores	Ref.		
Bebedores moderados	$6,407 e^{-2}$	$5,216 e^{-2}$	0,220
Grandes bebedores	$5,530 e^{-2}$	$8,873 e^{-2}$	0,533
CONSUMO DE CALORÍAS	$-2,096 e^{-4}$	$5,388 e^{-5}$	0,000**

Actividad física intensa (3 días o más de actividad física vigorosa sumando un mínimo total de al menos 1500 METs-minutos/semana, o 7 días o más de cualquier combinación de andar, actividad física moderada o actividad física vigorosa sumando un mínimo total de al menos 3000 Mets-minutos/semana); **Actividad física moderada** (3 días o más de actividad física vigorosa con una duración de al menos 20 minutos por día o 5 días o más de intensidad física moderada y/o andar al menos 30 minutos por día o 5 días o más de cualquier combinación de andar, actividad física moderada y actividad física vigorosa sumando un mínimo total de al menos 600 Mets-minutos/semana; **Actividad física baja** (el individuo no realiza ninguna actividad física o realiza actividad física insuficiente para ser encuadrado en los dos grupos anteriores). **No fumadores** (nunca han fumado o fuman < 1 cigarrillo/semana); **Exfumadores** (Abandonaron el hábito tabáquico hace más de 1 año); **Fumadores** (sujetos que fuman mínimo 1 cigarrillo/semana y aquellos que habiendo cesado el hábito tabáquico eran fumadores hace menos de 1 año). **Grandes bebedores** (consumo de alcohol > 140 gr/semana); **Bebedores moderados** (consumo de alcohol de 1-140 gr/semana); **No bebedores** (abstemios o consumo de alcohol < 1 gr/semana).

Los resultados del análisis multivariante muestran que el total de calorías ingeridas en la dieta tiene una asociación negativa estadísticamente significativa con los niveles de ADRR obtenidos. El resto de variables estudiadas no muestran asociación de ningún tipo con los niveles de ADRR.

2.9.4 Valores de referencia de ADRR percentilados por edades

Tabla 48. Percentiles de referencia por edades para ADRR.

Edad	P2,5	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95	P97,5
20 años	2,3	2,7	3,2	4,4	6,1	8,6	11,6	13,9	16,2
25 años	2,3	2,7	3,2	4,4	6,1	8,5	11,6	13,8	16,2
30 años	2,3	2,7	3,2	4,4	6,1	8,5	11,6	13,8	16,2
35 años	2,3	2,7	3,2	4,4	6,1	8,5	11,5	13,8	16,1
40 años	2,3	2,7	3,2	4,4	6,1	8,5	11,5	13,8	16,1
45 años	2,3	2,7	3,2	4,3	6,1	8,5	11,5	13,8	16,1
50 años	2,3	2,7	3,2	4,3	6,1	8,5	11,5	13,8	16,1
55 años	2,3	2,7	3,2	4,3	6,1	8,5	11,5	13,7	16,1
60 años	2,3	2,7	3,2	4,3	6,1	8,5	11,5	13,7	16,1
65 años	2,3	2,7	3,2	4,3	6,1	8,5	11,4	13,7	16,0
70 años	2,3	2,7	3,2	4,3	6,0	8,5	11,4	13,7	16,0
75 años	2,3	2,7	3,2	4,3	6,0	8,4	11,4	13,7	16,0
80 años	2,3	2,7	3,2	4,3	6,0	8,4	11,4	13,7	16,0

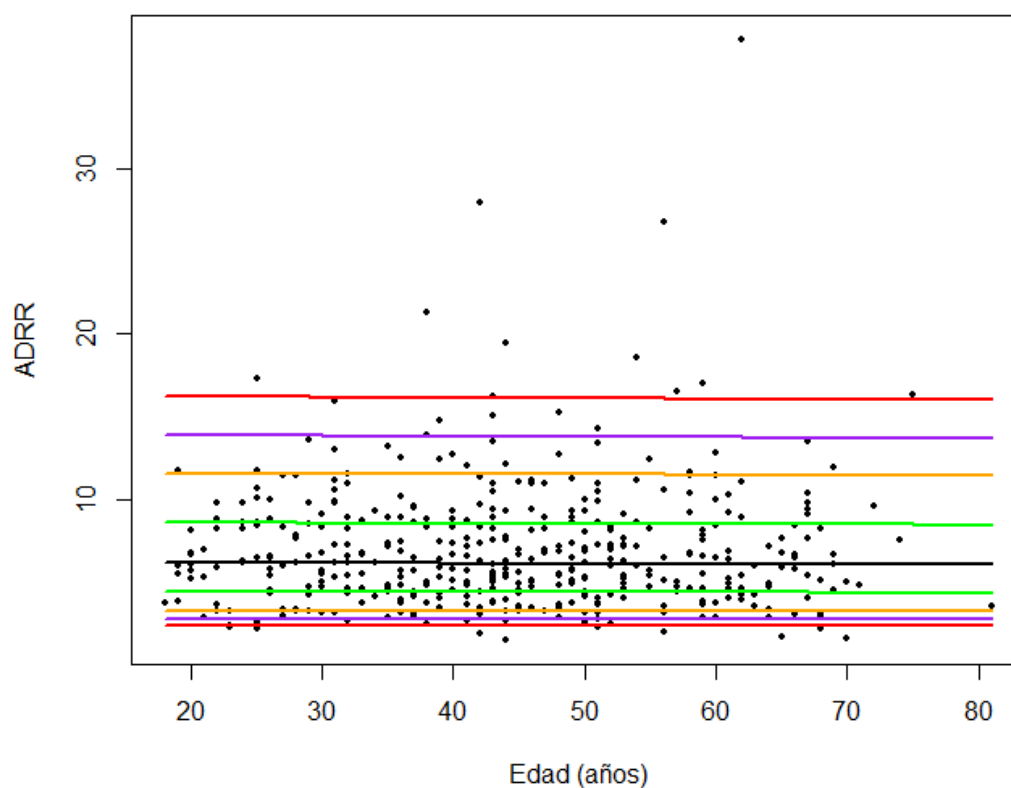


Figura 35. Percentiles de referencia por edades para ADRR.

2.10 GRADE

2.10.1 Descripción de GRADE acorde al status glucémico

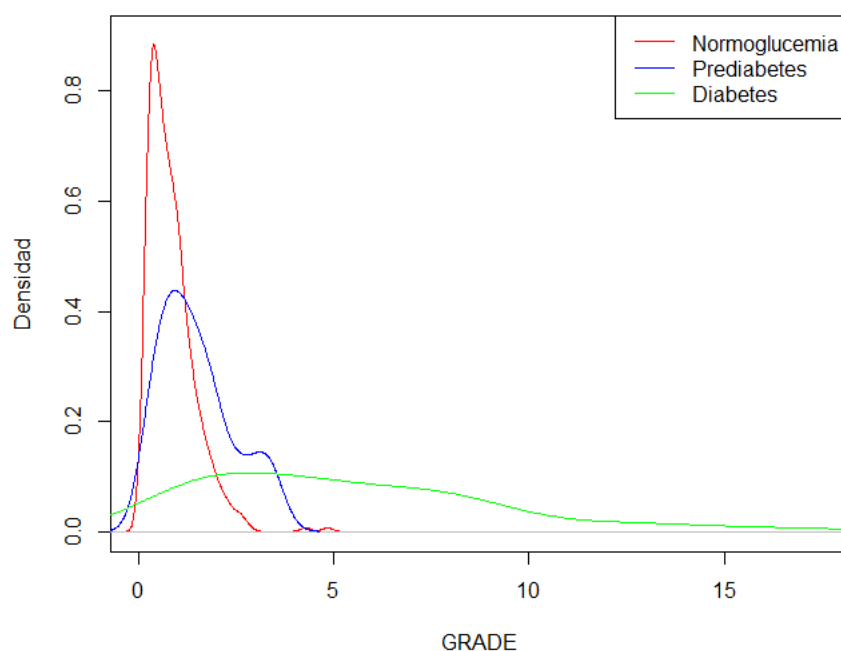


Figura 36. Distribución de los valores de GRADE para los individuos de la muestra en función del status glucémico.

Tabla 49. Valores medios de GRADE y percentiles de GRADE para los individuos de la muestra en función de su status glucémico

	Normoglucémicos	Prediabéticos	Diabéticos
Media	0,9	1,5	5,4
DE	0,6	0,9	3,8
Mínimo	0,1	0,2	0,3
P5	0,2	0,3	0,7
P25	0,4	0,7	2,1
P50	0,7	1,3	4,7
P75	1,1	2,0	7,7
P95	2,0	3,3	13,4
Máximo	4,8	3,6	17,4

Se observa que los niveles de GRADE aumentan a medida que progresa el status glucémico de normoglucemia a prediabetes y diabetes, siendo este aumento mucho más notorio en el grupo de DM. Es muy llamativa la diferencia que hay en lo concerniente a la dispersión de los datos, siendo esta notablemente superior en el grupo de individuos con DM. La distribución de los valores de GRADE en la muestra estudiada se ajusta a una distribución “Generalised inverse Gaussian”, por lo que el análisis de los datos se realizó teniendo en cuenta dicha distribución.

2.10.2 Descripción de GRADE en los sujetos normoglucémicos de la muestra

Tabla 50. Valores medios de GRADE y distintos percentiles para los individuos normoglucémicos de la muestra en función de las distintas variables categóricas estudiadas

	Media (DE)	P50 (P25 - P75)	Mínimo - Máximo
GRUPOS DE EDAD			
18-29	0,7 (0,4)	0,5 (0,3 - 1,0)	(0,8 - 2,0)
30-39	0,7 (0,5)	0,6 (0,4 - 1,0)	(0,1 - 2,3)
40-49	0,8 (0,6)	0,7 (0,4 - 1,0)	(0,1 - 2,8)
50-59	1,0 (0,5)	0,8 (0,5 - 1,4)	(0,2 - 2,2)
≥ 60	1,2 (0,9)	1,0 (0,7 - 1,4)	(0,2 - 4,8)
SEXO			
Hombre	0,9 (0,6)	0,7 (0,4 - 1,2)	(0,1 - 2,8)
Mujer	0,8 (0,6)	0,7 (0,4 - 1,1)	(0,1 - 4,8)
IMC			
Normopeso	0,7 (0,5)	0,6 (0,4 - 0,9)	(0,1 - 2,6)
Sobrepeso	0,8 (0,6)	0,7 (0,4 - 1,1)	(0,1 - 2,7)
Obesidad	1,1 (0,8)	1,0 (0,6 - 1,5)	(0,1 - 4,8)
ACTIVIDAD FÍSICA			
Baja	0,9 (0,7)	0,7 (0,4 - 1,1)	(0,1 - 4,8)
Moderada	0,9 (0,6)	0,8 (0,4 - 1,3)	(0,1 - 2,7)
Intensa	0,8 (0,5)	0,6 (0,4 - 1,0)	(0,1 - 2,3)
CALORÍAS DIETA HOMBRES			
Mín (1539) - P25 (2112,25)	0,8 (0,6)	0,6 (0,4 - 1,0)	(0,2 - 2,32)
P25 (2112,25) - P75 (2799,75)	0,9 (0,6)	0,8 (0,5 - 1,3)	(0,1 - 2,8)
P75 (2799,75) - Máx (4358)	0,8 (0,5)	0,7 (0,4 - 1,1)	(0,2 - 2,6)
CALORÍAS DIETA MUJER			
Mín (907) - P25 (1636,5)	1,0 (0,9)	0,7 (0,5 - 1,2)	(0,1 - 4,8)
P25 (1636,5) - P75 (2188,5)	0,9 (0,5)	0,8 (0,4 - 1,1)	(0,1 - 2,6)
P75 (2188,5) - Máx (3541)	0,7 (0,5)	0,5 (0,3 - 1,0)	(0,1 - 2,3)
CONSUMO DE ALCOHOL			
No bebedores	0,9 (0,6)	0,7 (0,4 - 1,1)	(0,1 - 4,3)
Bebedores moderados	0,8 (0,6)	0,7 (0,4 - 1,1)	(0,1 - 4,8)
Grandes bebedores	0,9 (0,6)	0,7 (0,4 - 1,3)	(0,1 - 2,8)
CONSUMO DE TABACO			
No fumadores	0,9 (0,6)	0,7 (0,4 - 1,1)	(0,1 - 4,8)
Exfumadores	0,9 (0,6)	0,7 (0,4 - 1,2)	(0,1 - 2,6)
Fumadores	0,9 (0,5)	0,7 (0,4 - 1,1)	(0,1 - 2,6)

Normopeso (IMC = 18,5 - 24,9 kg/m²); Sobrepeso (IMC = 25 - 29,9 kg/m²); Obesidad (IMC ≥ 30 kg/m²). Niveles de actividad física extraídos del cuestionario IPAQ. No fumadores (nunca han fumado o fuman < 1 cigarrillo/semana); Exfumadores (Dejaron de fumar hace más de 1 año); Fumadores (sujetos que fuman ≥ 1 cigarrillo/semana y aquellos que habiendo dejado el hábito fumaban hace menos de 1 año).Grandes bebedores (consumo de alcohol > 140 gr/semana); Bebedores moderados (consumo de alcohol de 1-140 gr/semana); No bebedores (abstemios o consumo de alcohol < 1 gr/semana). El consumo de calorías se expresó en forma de percentiles y se separó por sexos debido a los diferentes requerimientos energéticos de los mismos.

2.10.3 Análisis multivariante de GRADE en los sujetos normoglucémicos de la muestra

Tabla 51. Resultado del análisis multivariante.

Variable	Coefficiente	Error estándar	P valor
GLUCEMIA EN AYUNAS, mg/dl	$1,956 e^{-2}$	$3,579 e^{-3}$	$8,240 e^{-8**}$
EDAD, años	$6,778 e^{-3}$	$2,651 e^{-3}$	$0,011**$
SEXO			
Mujer	Ref.		
Hombre	$-4,842 e^{-3}$	$8,995 e^{-2}$	$0,957$
IMC	$1,940 e^{-2}$	$7,271 e^{-3}$	$0,007**$
NIVEL DE ACTIVIDAD FÍSICA			
Baja	Ref.		
Moderada	$-5,991 e^{-3}$	$7,104 e^{-2}$	$0,932$
Intensa	$-1,258 e^{-1}$	$7,844 e^{-2}$	$0,109$
CONSUMO DE TABACO			
No fumadores	Ref.		
Exfumadores	$-4,570 e^{-3}$	$7,270 e^{-2}$	$0,950$
Fumadores	$1,340 e^{-1}$	$8,080 e^{-2}$	$0,098$
CONSUMO DE ALCOHOL			
No bebedores	Ref.		
Bebedores moderados	$-9,538 e^{-3}$	$6,895 e^{-2}$	$0,890$
Grandes bebedores	$-1,525 e^{-1}$	$1,131 e^{-1}$	$0,178$
CONSUMO DE CALORÍAS	$-1,367 e^{-5}$	$7,275 e^{-5}$	$0,851$

Actividad física intensa (3 días o más de actividad física vigorosa sumando un mínimo total de al menos 1500 METs-minutos/semana, o 7 días o más de cualquier combinación de andar, actividad física moderada o actividad física vigorosa sumando un mínimo total de al menos 3000 Mets-minutos/semana); Actividad física moderada (3 días o más de actividad física vigorosa con una duración de al menos 20 minutos por día o 5 días o más de intensidad física moderada y/o andar al menos 30 minutos por día o 5 días o más de cualquier combinación de andar, actividad física moderada y actividad física vigorosa sumando un mínimo total de al menos 600 Mets-minutos/semana; Actividad física baja (el individuo no realiza ninguna actividad física o realiza actividad física insuficiente para ser encuadrado en los dos grupos anteriores). No fumadores (nunca han fumado o fuman < 1 cigarrillo/semana); Exfumadores (Abandonaron el hábito tabáquico hace más de 1 año); Fumadores (sujetos que fuman mínimo 1 cigarrillo/semana y aquellos que habiendo cesado el hábito tabáquico eran fumadores hace menos de 1 año).Grandes bebedores (consumo de alcohol > 140 gr/semana); Bebedores moderados (consumo de alcohol de 1-140 gr/semana); No bebedores (abstemios o consumo de alcohol < 1 gr/semana).

Los resultados del análisis multivariante muestran que los niveles de glucemia en ayunas, la edad y el IMC tienen una asociación positiva estadísticamente significativa con los niveles de GRADE obtenidos, siendo especialmente fuerte la relación hallada entre los valores de GRADE y los valores de glucemia en ayunas. El resto de variables estudiadas no muestran esta relación.

2.10.4 Valores de referencia de GRADE percentilados por edades

Tabla 52. Percentiles de referencia por edades para GRADE

Edad	P2,5	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95	P97,5
20 años	0,1	0,2	0,2	0,3	0,5	0,8	1,1	1,4	1,6
25 años	0,1	0,2	0,2	0,3	0,5	0,8	1,2	1,5	1,8
30 años	0,1	0,2	0,2	0,4	0,6	0,9	1,3	1,6	1,9
35 años	0,1	0,2	0,2	0,4	0,6	1,0	1,4	1,7	2,0
40 años	0,2	0,2	0,3	0,4	0,7	1,0	1,5	1,8	2,2
45 años	0,2	0,2	0,3	0,4	0,7	1,1	1,6	2,0	2,3
50 años	0,2	0,2	0,3	0,5	0,8	1,2	1,7	2,1	2,5
55 años	0,2	0,2	0,3	0,5	0,8	1,3	1,8	2,2	2,6
60 años	0,2	0,3	0,3	0,5	0,9	1,3	2,0	2,4	2,8
65 años	0,2	0,3	0,4	0,6	0,9	1,4	2,1	2,6	3,0
70 años	0,2	0,3	0,4	0,6	1,0	1,5	2,2	2,7	3,2
75 años	0,3	0,3	0,4	0,7	1,1	1,7	2,4	2,9	3,5
80 años	0,3	0,3	0,4	0,7	1,1	1,8	2,6	3,1	3,7

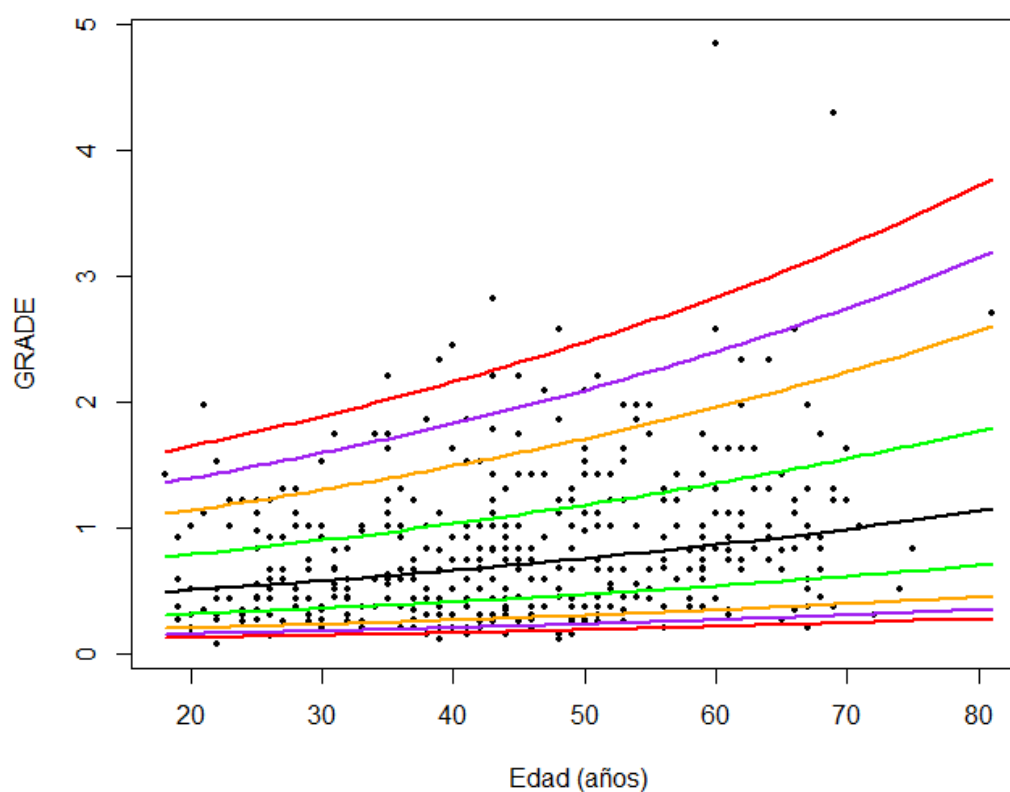


Figura 37. Percentiles de referencia por edades para GRADE

2.11 MODD

2.11.1 Descripción de MODD acorde al status glucémico

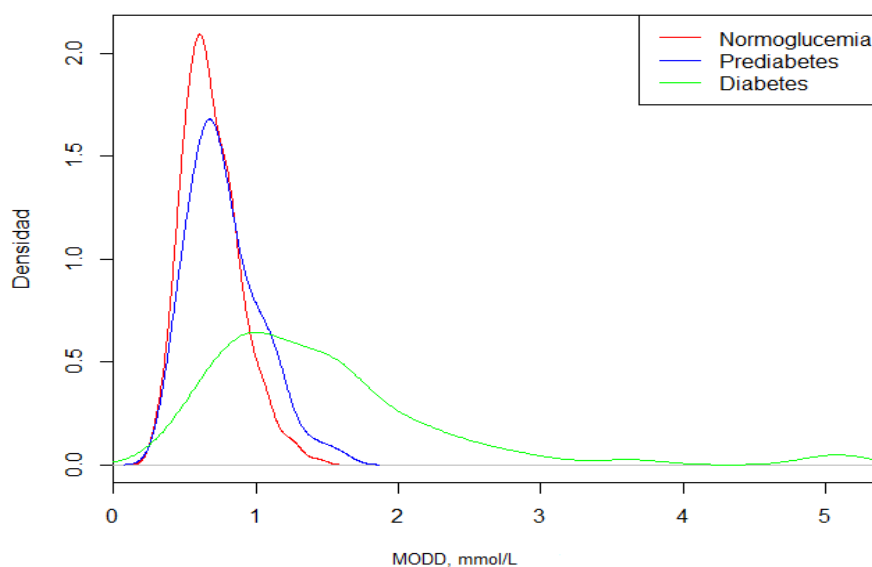


Figura 38. Distribución de los valores de MODD para los individuos de la muestra en función del status glucémico.

Tabla 53. Valores medios de MODD y percentiles de MODD para los individuos de la muestra en función de su status glucémico

	Normoglucémicos	Prediabéticos	Diabéticos
Media	0,7	0,8	1,5
DE	0,2	0,3	0,9
Mínimo	0,3	0,4	0,5
P5	0,4	0,4	0,5
P25	0,5	0,6	0,9
P50	0,7	0,7	1,3
P75	0,8	0,9	1,7
P95	1,1	1,3	3,3
Máximo	1,5	1,6	5,1

Valores expresados en mmol/L

Se observa un aumento de los valores de MODD a medida que progresa el status glucémico de normoglucemia a prediabetes y diabetes. Estas diferencias observadas son pequeñas al comparar el grupo de normoglucémicos con el grupo de prediabéticos y se hacen mucho más notorias al comparar cualquiera de los grupos anteriores con el grupo de diabéticos. Asimismo, la dispersión de los datos es notablemente mayor en el grupo de individuos con DM. La distribución de los valores de MODD en la muestra estudiada se ajusta a una distribución “Log normal”, por lo que el análisis de los datos se realizó teniendo en cuenta dicha distribución.

2.11.2 Descripción de MODD en los sujetos normoglucémicos de la muestra

Tabla 54. Valores medios de MODD y distintos percentiles para los individuos normoglucémicos de la muestra en función de las distintas variables categóricas estudiadas

	Media (DE)	P50 (P25 - P75)	Mínimo - Máximo
GRUPOS DE EDAD			
18-29	0,7 (0,2)	0,7 (0,5 - 0,8)	(0,3 - 1,1)
30-39	0,7 (0,2)	0,7 (0,6 - 0,8)	(0,4 - 1,5)
40-49	0,7 (0,2)	0,6 (0,5 - 0,8)	(0,3 - 1,4)
50-59	0,7 (0,2)	0,7 (0,6 - 0,8)	(0,3 - 1,2)
≥ 60	0,7 (0,2)	0,7 (0,5 - 0,8)	(0,7 - 0,2)
SEXO			
Hombre	0,7 (0,2)	0,7 (0,5 - 0,8)	(0,3 - 1,3)
Mujer	0,7 (0,2)	0,7 (0,6 - 0,8)	(0,3 - 1,5)
IMC			
Normopeso	0,7 (0,2)	0,7 (0,5 - 0,8)	(0,3 - 1,4)
Sobrepeso	0,7 (0,2)	0,7 (0,5 - 0,8)	(0,3 - 1,3)
Obesidad	0,7 (0,2)	0,7 (0,6 - 0,8)	(0,3 - 1,5)
ACTIVIDAD FÍSICA			
Baja	0,7 (0,2)	0,7 (0,6 - 0,8)	(0,3 - 1,3)
Moderada	0,7 (0,2)	0,7 (0,5 - 0,8)	(0,3 - 1,4)
Intensa	0,7 (0,2)	0,7 (0,5 - 0,8)	(0,3 - 1,5)
CALORÍAS DIETA HOMBRES			
Mín (1539) - P25 (2112,25)	0,7 (0,2)	0,7 (0,6 - 0,8)	(0,5 - 1,0)
P25 (2112,25) - P75 (2799,75)	0,7 (0,2)	0,7 (0,5 - 0,8)	(0,3 - 1,3)
P75 (2799,75) - Máx (4358)	0,7 (0,2)	0,6 (0,5 - 0,8)	(0,3 - 1,2)
CALORÍAS DIETA MUJER			
Mín (907) - P25 (1636,5)	0,7 (0,2)	0,7 (0,6 - 0,8)	(0,4 - 1,2)
P25 (1636,5) - P75 (2188,5)	0,7 (0,2)	0,7 (0,6 - 0,8)	(0,3 - 1,4)
P75 (2188,5) - Máx (3541)	0,7 (0,2)	0,6 (0,5 - 0,8)	(0,3 - 1,5)
CONSUMO DE ALCOHOL			
No bebedores	0,7 (0,2)	0,6 (0,5 - 0,8)	(0,3 - 1,5)
Bebedores moderados	0,7 (0,2)	0,7 (0,6 - 0,9)	(0,3 - 1,3)
Grandes bebedores	0,6 (0,2)	0,6 (0,5 - 0,8)	(0,3 - 1,5)
CONSUMO DE TABACO			
No fumadores	0,7 (0,2)	0,7 (0,6 - 0,8)	(0,3 - 1,5)
Exfumadores	0,6 (0,2)	0,6 (0,5 - 0,8)	(0,3 - 1,1)
Fumadores	0,7 (0,2)	0,7 (0,6 - 0,8)	(0,3 - 1,3)

Valores en mmol/L. Normopeso (IMC = 18,5 - 24,9 kg/m²); Sobrepeso (IMC = 25 - 29,9 kg/m²); Obesidad (IMC ≥ 30 kg/m²). Niveles de actividad física extraídos del cuestionario IPAQ. No fumadores (nunca han fumado o fuman < 1 cigarrillo/semana); Exfumadores (Dejaron de fumar hace más de 1 año); Fumadores (sujetos que fuman ≥ 1 cigarrillo/semana y aquellos que habiendo dejado el hábito fumaban hace menos de 1 año). Grandes bebedores (consumo de alcohol > 140 gr/semana); Bebedores moderados (consumo de alcohol de 1-140 gr/semana); No bebedores (abstemios o consumo de alcohol < 1 gr/semana). El consumo de calorías se expresó en forma de percentiles y se separó por sexos debido a los diferentes requerimientos energéticos de los mismos.

2.11.3 Análisis multivariante de MODD en los sujetos normoglucémicos de la muestra

Tabla 55. Resultados del análisis multivariante.

Variable	Coficiente	Error estándar	P valor
GLUCEMIA EN AYUNAS, mg/dl	$2,400 e^{-3}$	$1,688 e^{-3}$	0,156
EDAD, años	$-1,162 e^{-3}$	$1,194 e^{-3}$	0,331
SEXO			
Mujer	Ref.		
Hombre	$3,640 e^{-2}$	$3,708 e^{-2}$	0,327
IMC	$3,179 e^{-3}$	$3,248 e^{-3}$	0,328
NIVEL DE ACTIVIDAD FÍSICA			
Baja	Ref.		
Moderada	$-1,835 e^{-2}$	$3,250 e^{-2}$	0,573
Intensa	$-2,480 e^{-2}$	$3,590 e^{-2}$	0,490
CONSUMO DE TABACO			
No fumadores	Ref.		
Exfumadores	$-1,015 e^{-1}$	$3,421 e^{-2}$	0,003**
Fumadores	$-3,778 e^{-2}$	$3,606 e^{-2}$	0,295
CONSUMO DE ALCOHOL			
No bebedores	Ref.		
Bebedores moderados	$3,396 e^{-2}$	$3,126 e^{-2}$	0,278
Grandes bebedores	$-7,665 e^{-2}$	$5,294 e^{-2}$	0,148
CONSUMO DE CALORÍAS	$-7,678 e^{-5}$	$3,234 e^{-5}$	0,018**

Actividad física intensa (3 días o más de actividad física vigorosa sumando un mínimo total de al menos 1500 METs-minutos/semana, o 7 días o más de cualquier combinación de andar, actividad física moderada o actividad física vigorosa sumando un mínimo total de al menos 3000 Mets-minutos/semana); **Actividad física moderada** (3 días o más de actividad física vigorosa con una duración de al menos 20 minutos por día o 5 días o más de intensidad física moderada y/o andar al menos 30 minutos por día o 5 días o más de cualquier combinación de andar, actividad física moderada y actividad física vigorosa sumando un mínimo total de al menos 600 Mets-minutos/semana; **Actividad física baja** (el individuo no realiza ninguna actividad física o realiza actividad física insuficiente para ser encuadrado en los dos grupos anteriores). **No fumadores** (nunca han fumado o fuman < 1 cigarrillo/semana); **Exfumadores** (Abandonaron el hábito tabáquico hace más de 1 año); **Fumadores** (sujetos que fuman mínimo 1 cigarrillo/semana y aquellos que habiendo cesado el hábito tabáquico eran fumadores hace menos de 1 año). **Grandes bebedores** (consumo de alcohol > 140 gr/semana); **Bebedores moderados** (consumo de alcohol de 1-140 gr/semana); **No bebedores** (abstemios o consumo de alcohol < 1 gr/semana).

Los resultados del análisis multivariante muestran que el ser exfumador, así como el total de calorías ingeridas en la dieta tienen una asociación negativa estadísticamente significativa con los niveles de MODD obtenidos. El resto de variables estudiadas no muestran asociación de ningún tipo.

2.11.4 Valores de referencia de MODD percentilados por edades

Tabla 56. Percentiles de referencia por edades para MODD.

Edad	P2,5	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95	P97,5
20 años	0,4	0,4	0,5	0,5	0,7	0,8	1,0	1,1	1,2
25 años	0,4	0,4	0,5	0,5	0,7	0,8	1,0	1,1	1,2
30 años	0,4	0,4	0,5	0,5	0,7	0,8	1,0	1,1	1,2
35 años	0,4	0,4	0,5	0,5	0,7	0,8	1,0	1,1	1,2
40 años	0,4	0,4	0,5	0,5	0,7	0,8	1,0	1,1	1,2
45 años	0,4	0,4	0,5	0,5	0,7	0,8	1,0	1,1	1,2
50 años	0,4	0,4	0,5	0,5	0,7	0,8	1,0	1,1	1,2
55 años	0,4	0,4	0,5	0,5	0,7	0,8	1,0	1,1	1,2
60 años	0,4	0,4	0,5	0,5	0,7	0,8	1,0	1,1	1,2
65 años	0,4	0,4	0,5	0,5	0,7	0,8	1,0	1,1	1,2
70 años	0,4	0,4	0,5	0,5	0,7	0,8	1,0	1,1	1,2
75 años	0,4	0,4	0,5	0,5	0,7	0,8	1,0	1,1	1,2
80 años	0,4	0,4	0,4	0,5	0,7	0,8	1,0	1,1	1,2

Valores expresados en mmol/L

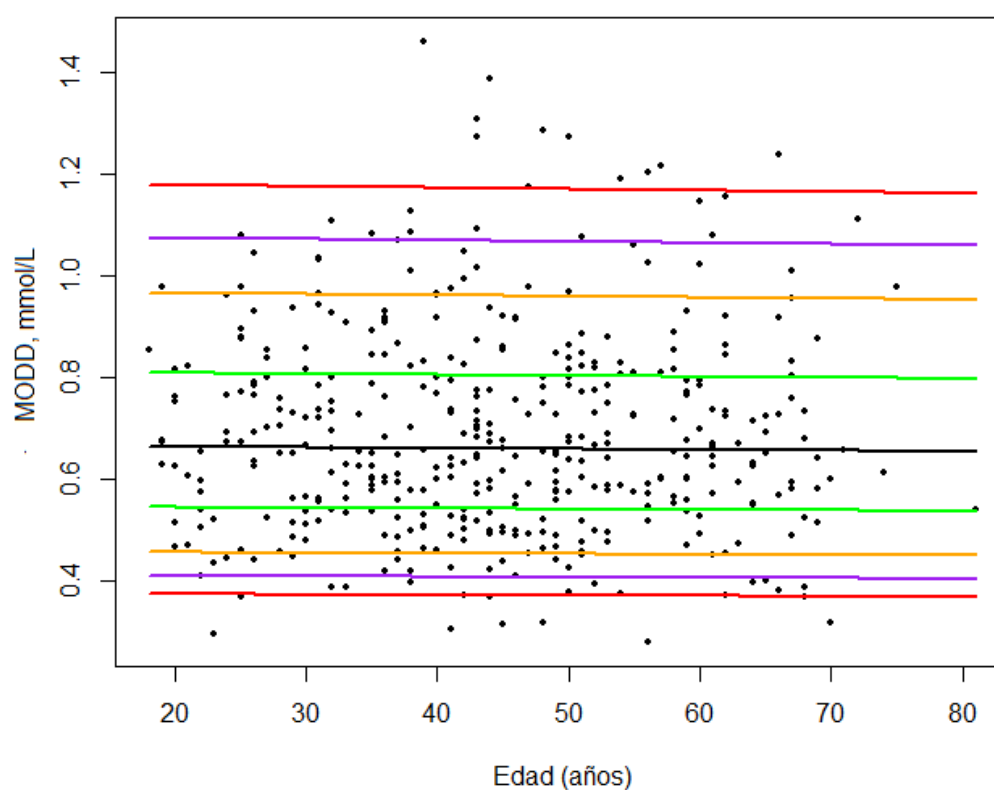


Figura 39. Percentiles de referencia por edades para MODD.

2.12 CONGA

2.12.1 Descripción de CONGA acorde al status glucémico

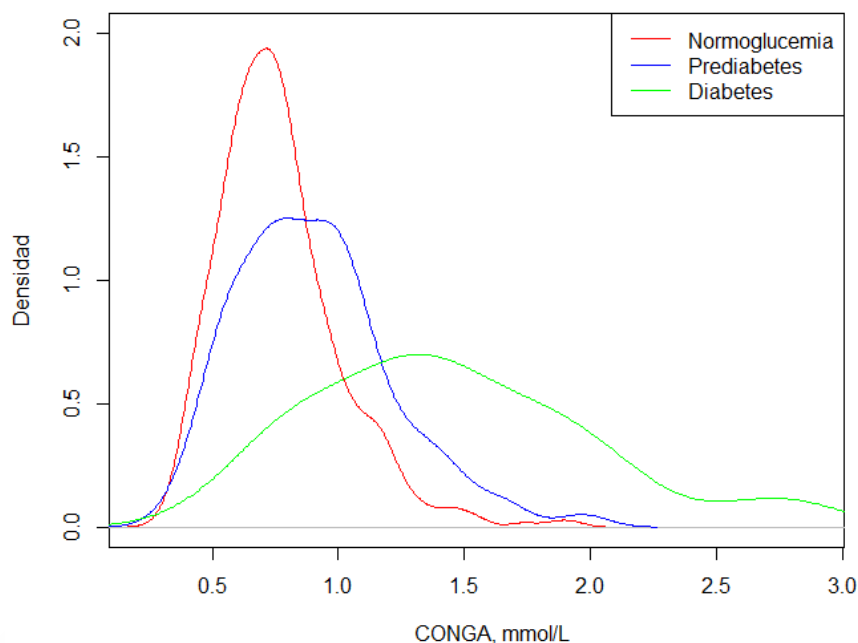


Figura 40. Distribución de los valores de CONGA para los individuos de la muestra en función del status glucémico.

Tabla 57. Valores medios de CONGA y percentiles de CONGA para los individuos de la muestra en función de su status glucémico

	Normoglucémicos	Prediabéticos	Diabéticos
Media	0,8	0,9	1,5
DE	0,2	0,3	0,6
Mínimo	0,3	0,4	0,5
P5	0,4	0,5	0,7
P25	0,6	0,7	1,0
P50	0,7	0,9	1,4
P75	0,9	1,1	1,8
P95	1,2	1,5	2,7
Máximo	1,9	2,0	2,9

Valores expresados en mmol/L

Se observa un aumento tanto de los valores de CONGA como de la dispersión de los mismos a medida que progresa el status glucémico de normoglucemia a prediabetes y DM. La distribución de los valores de la CONGA en la muestra estudiada se ajusta a una distribución “Reverse Gumbel”, por lo que el análisis de los datos se realizó teniendo en cuenta dicha distribución.

2.12.2 Descripción de CONGA en los sujetos normoglucémicos de la muestra

Tabla 58. Valores medios de CONGA y distintos percentiles para los individuos normoglucémicos de la muestra en función de las distintas variables categóricas estudiadas

	Media (DE)	P50 (P25 - P75)	Mínimo - Máximo
GRUPOS DE EDAD			
18-29	0,7 (0,2)	0,7 (0,5 - 0,8)	(0,4 - 1,2)
30-39	0,75 (0,26)	0,7 (0,6 - 0,9)	(0,4 - 1,9)
40-49	0,79 (0,26)	0,7 (0,6 - 1,0)	(0,3 - 1,9)
50-59	0,77 (0,21)	0,8 (0,7 - 0,9)	(0,4 - 1,4)
≥ 60	0,81 (0,25)	0,8 (0,7 - 0,9)	(0,4 - 1,5)
SEXO			
Hombre	0,8 (0,2)	0,7 (0,6 - 0,9)	(0,3 - 1,7)
Mujer	0,8 (0,2)	0,7 (0,6 - 0,9)	(0,4 - 1,9)
IMC			
Normopeso	0,8 (0,3)	0,8 (0,6 - 0,9)	(0,4 - 1,9)
Sobrepeso	0,8 (0,2)	0,7 (0,6 - 0,9)	(0,4 - 1,7)
Obesidad	0,8 (0,2)	0,7 (0,6 - 0,9)	(0,3 - 1,5)
ACTIVIDAD FÍSICA			
Baja	0,8 (0,2)	0,7 (0,6 - 0,9)	(0,3 - 1,9)
Moderada	0,8 (0,2)	0,7 (0,6 - 0,9)	(0,4 - 1,9)
Intensa	0,7 (0,2)	0,7 (0,6 - 0,8)	(0,4 - 1,7)
CALORÍAS DIETA HOMBRES			
Mín (1539) - P25 (2112,25)	0,7 (0,2)	0,7 (0,6 - 0,8)	(0,4 - 1,5)
P25 (2112,25) - P75 (2799,75)	0,8 (0,2)	0,8 (0,6 - 0,9)	(0,4 - 1,5)
P75 (2799,75) - Máx (4358)	0,7 (0,3)	0,7 (0,6 - 0,9)	(0,3 - 1,7)
CALORÍAS DIETA MUJER			
Mín (907) - P25 (1636,5)	0,8 (0,3)	0,8 (0,6 - 0,9)	(0,4 - 1,9)
P25 (1636,5) - P75 (2188,5)	0,8 (0,3)	0,8 (0,6 - 0,8)	(0,4 - 1,9)
P75 (2188,5) - Máx (3541)	0,8 (0,2)	0,7 (0,6 - 0,9)	(0,4 - 1,4)
CONSUMO DE ALCOHOL			
No bebedores	0,8 (0,2)	0,7 (0,6 - 0,9)	(0,4 - 1,9)
Bebedores moderados	0,8 (0,3)	0,7 (0,6 - 0,9)	(0,3 - 1,9)
Grandes bebedores	0,7 (0,2)	0,7 (0,6 - 0,8)	(0,4 - 1,1)
CONSUMO DE TABACO			
No fumadores	0,8 (0,2)	0,7 (0,6 - 0,9)	(0,4 - 1,5)
Exfumadores	0,8 (0,3)	0,7 (0,6 - 0,9)	(0,4 - 1,9)
Fumadores	0,7 (0,2)	0,7 (0,6 - 0,9)	(0,3 - 1,6)

Valores en mmol/L. Normopeso (IMC = 18,5 - 24,9 kg/m²); Sobrepeso (IMC = 25 - 29,9 kg/m²); Obesidad (IMC ≥ 30 kg/m²). Niveles de actividad física extraídos del cuestionario IPAQ. No fumadores (nunca han fumado o fuman < 1 cigarrillo/semana); Exfumadores (Dejaron de fumar hace más de 1 año); Fumadores (sujetos que fuman ≥ 1 cigarrillo/semana y aquellos que habiendo dejado el hábito fumaban hace menos de 1 año). Grandes bebedores (consumo de alcohol > 140 gr/semana); Bebedores moderados (consumo de alcohol de 1-140 gr/semana); No bebedores (abstemios o consumo de alcohol < 1 gr/semana). El consumo de calorías se expresó en forma de percentiles y se separó por sexos debido a los diferentes requerimientos energéticos de los mismos.

2.12.3 Análisis multivariante de CONGA en los sujetos normoglucémicos de la muestra

Tabla 59. Resultados del análisis multivariante.

Variable	Coficiente	Error estándar	P valor
GLUCEMIA EN AYUNAS, mg/dl	$5,674 e^{-4}$	$1,108 e^{-3}$	0,611
EDAD, años	$2,274 e^{-3}$	$7,995 e^{-4}$	0,005**
SEXO			
Mujer	Ref.		
Hombre	$3,286 e^{-2}$	$2,371 e^{-2}$	0,166
IMC	$-2,885 e^{-3}$	$2,229 e^{-3}$	0,196
NIVEL DE ACTIVIDAD FÍSICA			
Baja	Ref.		
Moderada	$-2,761 e^{-3}$	$2,088 e^{-2}$	0,894
Intensa	$-1,416 e^{-2}$	$2,305 e^{-2}$	0,539
CONSUMO DE TABACO			
No fumadores	Ref.		
Exfumadores	$-2,464 e^{-2}$	$2,191 e^{-2}$	0,261
Fumadores	$-8,754 e^{-3}$	$2,301 e^{-2}$	0,703
CONSUMO DE ALCOHOL			
No bebedores	Ref.		
Bebedores moderados	$4,245 e^{-3}$	$2,043 e^{-2}$	0,836
Grandes bebedores	$-3,004 e^{-2}$	$3,562 e^{-2}$	0,399
CONSUMO DE CALORÍAS	$-4,189 e^{-5}$	$2,090 e^{-5}$	0,022**

Actividad física intensa (3 días o más de actividad física vigorosa sumando un mínimo total de al menos 1500 METs-minutos/semana, o 7 días o más de cualquier combinación de andar, actividad física moderada o actividad física vigorosa sumando un mínimo total de al menos 3000 Mets-minutos/semana); Actividad física moderada (3 días o más de actividad física vigorosa con una duración de al menos 20 minutos por día o 5 días o más de intensidad física moderada y/o andar al menos 30 minutos por día o 5 días o más de cualquier combinación de andar, actividad física moderada y actividad física vigorosa sumando un mínimo total de al menos 600 Mets-minutos/semana; Actividad física baja (el individuo no realiza ninguna actividad física o realiza actividad física insuficiente para ser encuadrado en los dos grupos anteriores). No fumadores (nunca han fumado o fuman < 1 cigarrillo/semana); Exfumadores (Abandonaron el hábito tabáquico hace más de 1 año); Fumadores (sujetos que fuman mínimo 1 cigarrillo/semana y aquellos que habiendo cesado el hábito tabáquico eran fumadores hace menos de 1 año).Grandes bebedores (consumo de alcohol > 140 gr/semana); Bebedores moderados (consumo de alcohol de 1-140 gr/semana); No bebedores (abstemios o consumo de alcohol < 1 gr/semana).

Los resultados del análisis multivariante reflejan que la edad tiene una asociación positiva significativa con los niveles de CONGA, mientras que el total de calorías ingeridas en la dieta muestran una asociación negativa estadísticamente significativa con los niveles de CONGA obtenidos. El resto de variables estudiadas no muestran asociación ninguna.

2.12.4 Valores de referencia de CONGA percentilados por edades

Tabla 60. Percentiles de referencia por edades para CONGA.

Edad	P2,5	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95	P97,5
20 años	0,4	0,4	0,5	0,6	0,7	0,8	1,0	1,2	1,3
25 años	0,4	0,4	0,5	0,6	0,7	0,9	1,0	1,2	1,3
30 años	0,4	0,4	0,5	0,6	0,7	0,9	1,0	1,2	1,3
35 años	0,4	0,4	0,5	0,6	0,7	0,9	1,1	1,2	1,3
40 años	0,4	0,4	0,5	0,6	0,7	0,9	1,1	1,2	1,3
45 años	0,4	0,5	0,5	0,6	0,7	0,9	1,1	1,2	1,3
50 años	0,4	0,5	0,5	0,6	0,7	0,9	1,1	1,2	1,4
55 años	0,4	0,5	0,5	0,6	0,7	0,9	1,1	1,2	1,4
60 años	0,5	0,5	0,5	0,6	0,8	0,9	1,1	1,2	1,4
65 años	0,5	0,5	0,5	0,6	0,8	0,9	1,1	1,3	1,4
70 años	0,5	0,5	0,6	0,7	0,8	0,9	1,1	1,3	1,4
75 años	0,5	0,5	0,6	0,7	0,8	1,0	1,1	1,3	1,4
80 años	0,5	0,5	0,6	0,7	0,8	1,0	1,1	1,3	1,4

Valores expresados en mmol/L

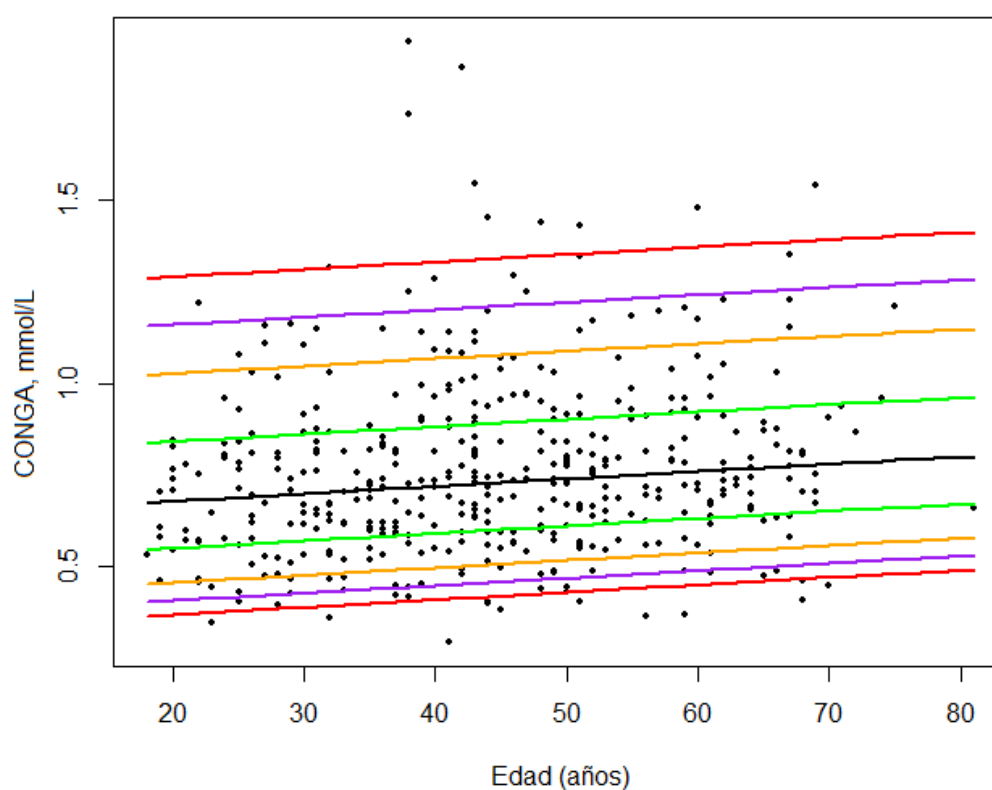


Figura 41. Percentiles de referencia por edades para CONGA.

2.13 LI

2.13.1 Descripción de LI acorde al status glucémico

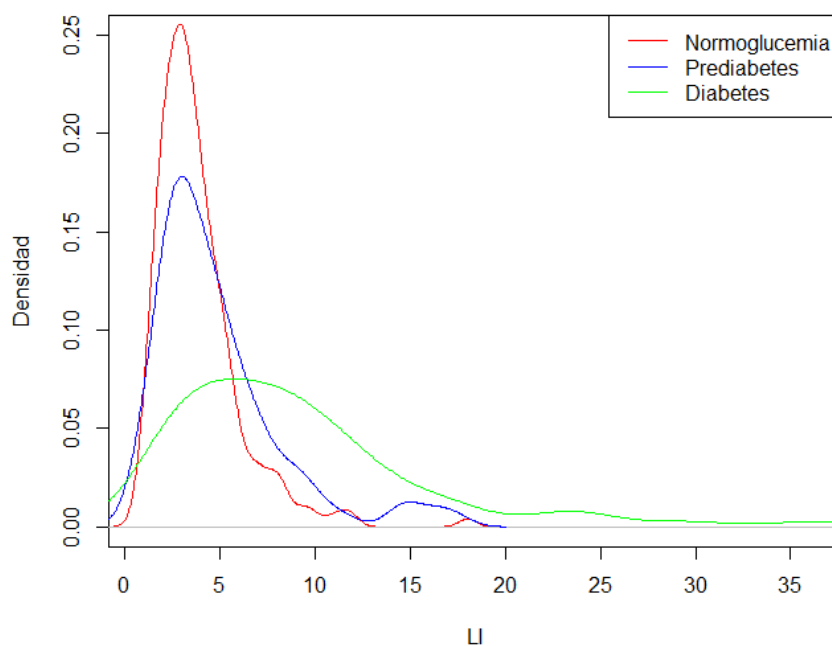


Figura 42. Distribución de los valores de LI para los individuos de la muestra en función del status glucémico.

Tabla 61. Valores medios de LI y percentiles de LI para los individuos de la muestra en función de su status glucémico.

	Normoglucémicos	Prediabéticos	Diabéticos
Media	3,8	4,9	9,0
DE	2,2	3,4	6,7
Mínimo	0,7	0,8	1,5
P5	1,4	1,3	1,9
P25	2,4	2,5	3,9
P50	3,3	3,9	7,6
P75	4,7	6,1	11,6
P95	8,0	14,3	23,7
Máximo	18,0	17,3	36,2

Se observa un aumento de los valores de LI a medida que progresa el status glucémico de normoglucemia a prediabetes y diabetes. Estas diferencias observadas son pequeñas al comparar el grupo de normoglucémicos con el grupo de prediabéticos y se hacen mucho más notorias al comparar cualquiera de los grupos anteriores con el grupo de diabéticos. La distribución de los valores de LI en la muestra estudiada se ajusta a una distribución “Log normal”, por lo que el análisis de los datos se realizó teniendo en cuenta dicha distribución.

2.13.2 Descripción de LI en los sujetos normoglucémicos de la muestra

Tabla 62. Valores medios de LI y distintos percentiles para los individuos normoglucémicos de la muestra en función de las distintas variables categóricas estudiadas

	Media (DE)	P50 (P25 - P75)	Mínimo - Máximo
GRUPOS DE EDAD			
18-29	3,3 (1,7)	2,8 (1,9 - 4,3)	(1,1 - 7,9)
30-39	3,8 (2,5)	3,1 (2,4 - 4,6)	(0,7 - 18,0)
40-49	4,2 (2,5)	3,5 (2,6 - 5,2)	(0,8 - 18,0)
50-59	3,7 (1,8)	3,5 (2,4 - 4,3)	(0,9 - 9,6)
≥ 60	4,1 (2,2)	3,6 (2,8 - 4,9)	(1,0 - 11,7)
SEXO			
Hombre	3,8 (2,0)	3,4 (2,4 - 4,9)	(0,7 - 11,9)
Mujer	3,8 (2,3)	3,2 (2,3 - 4,4)	(0,8 - 18,0)
IMC			
Normopeso	4,1 (2,5)	3,6 (2,5 - 4,9)	(0,7 - 18,0)
Sobrepeso	3,8 (2,1)	3,1 (2,4 - 4,8)	(1,1 - 11,9)
Obesidad	3,6 (2,0)	3,3 (2,1 - 4,3)	(0,8 - 10,8)
ACTIVIDAD FÍSICA			
Baja	3,9 (2,4)	3,3 (2,5 - 4,7)	(0,8 - 18,0)
Moderada	3,9 (2,3)	3,4 (2,4 - 4,7)	(1,0 - 18,0)
Intensa	3,6 (1,9)	3,2 (2,3 - 4,6)	(0,7 - 11,9)
CALORÍAS DIETA HOMBRES			
Mín (1539) - P25 (2112,25)	3,5 (2,2)	3,1 (2,0 - 4,0)	(1,0 - 11,1)
P25 (2112,25) - P75(2799,75)	4,0 (1,9)	3,6 (2,6 - 5,2)	(1,0 - 10,8)
P75 (2799,75) - Máx (4358)	3,7 (2,2)	3,4 (2,2 - 5,0)	(0,7 - 11,9)
CALORÍAS DIETA MUJER			
Mín (907) - P25 (1636,5)	3,9 (2,6)	3,4 (2,3 - 4,9)	(1,3 - 18,0)
P25 (1636,5) - P75 (2188,5)	3,8 (2,4)	3,1 (2,3 - 4,4)	(0,9 - 18,0)
P75 (2188,5) - Máx (3541)	3,7 (1,9)	3,4 (2,4 - 4,3)	(0,8 - 9,5)
CONSUMO DE ALCOHOL			
No bebedores	3,8 (2,2)	3,3 (2,3 - 4,4)	(0,8 - 18,0)
Bebedores moderados	4,0 (2,4)	3,3 (2,5 - 5,0)	(0,8 - 18,0)
Grandes bebedores	3,2 (1,5)	3,2 (2,0 - 4,2)	(0,7 - 7,5)
CONSUMO DE TABACO			
No fumadores	3,8 (2,0)	3,3 (2,4 - 4,7)	(0,8 - 11,7)
Exfumadores	4,0 (2,8)	3,4 (2,3 - 4,7)	(0,7 - 18,0)
Fumadores	3,7 (2,0)	3,2 (2,4 - 4,5)	(0,8 - 11,9)

Normopeso (IMC = 18,5 - 24,9 kg/m²); Sobrepeso (IMC = 25 - 29,9 kg/m²); Obesidad (IMC ≥ 30 kg/m²). Niveles de actividad física extraídos del cuestionario IPAQ. No fumadores (nunca han fumado o fuman < 1 cigarrillo/semana); Exfumadores (Dejaron de fumar hace más de 1 año); Fumadores (sujetos que fuman ≥ 1 cigarrillo/semana y aquellos que habiendo dejado el hábito fumaban hace menos de 1 año).Grandes bebedores (consumo de alcohol > 140 gr/semana); Bebedores moderados (consumo de alcohol de 1-140 gr/semana); No bebedores (abstemios o consumo de alcohol < 1 gr/semana). El consumo de calorías se expresó en forma de percentiles y se separó por sexos debido a los diferentes requerimientos energéticos de los mismos.

2.13.3 Análisis multivariante de LI en los sujetos normoglucémicos de la muestra

Tabla 63. Resultados del análisis multivariante.

Variable	Coficiente	Error estándar	P valor
GLUCEMIA EN AYUNAS, mg/dl	$2,467 e^{-3}$	$3,019 e^{-3}$	0,413
EDAD, años	$4,545 e^{-3}$	$2,121 e^{-3}$	0,033**
SEXO			
Mujer	Ref.		
Hombre	$7,349 e^{-2}$	$6,695 e^{-2}$	0,273
IMC	$-1,382 e^{-2}$	$5,890 e^{-3}$	0,020**
NIVEL DE ACTIVIDAD FÍSICA			
Baja	Ref.		
Moderada	$-1,630 e^{-2}$	$5,849 e^{-2}$	0,780
Intensa	$-6,444 e^{-2}$	$6,527 e^{-2}$	0,324
CONSUMO DE TABACO			
No fumadores	Ref.		
Exfumadores	$-4,517 e^{-2}$	$6,172 e^{-2}$	0,465
Fumadores	$-3,680 e^{-3}$	$6,601 e^{-2}$	0,956
CONSUMO DE ALCOHOL			
No bebedores	Ref.		
Bebedores moderados	$4,829 e^{-2}$	$5,646 e^{-2}$	0,392
Grandes bebedores	$-1,726 e^{-1}$	$9,547 e^{-2}$	0,071
CONSUMO DE CALORÍAS	$-3,559 e^{-5}$	$5,875 e^{-5}$	0,545

Actividad física intensa (3 días o más de actividad física vigorosa sumando un mínimo total de al menos 1500 METs-minutos/semana, o 7 días o más de cualquier combinación de andar, actividad física moderada o actividad física vigorosa sumando un mínimo total de al menos 3000 Mets-minutos/semana); **Actividad física moderada** (3 días o más de actividad física vigorosa con una duración de al menos 20 minutos por día o 5 días o más de intensidad física moderada y/o andar al menos 30 minutos por día o 5 días o más de cualquier combinación de andar, actividad física moderada y actividad física vigorosa sumando un mínimo total de al menos 600 Mets-minutos/semana; **Actividad física baja** (el individuo no realiza ninguna actividad física o realiza actividad física insuficiente para ser encuadrado en los dos grupos anteriores). **No fumadores** (nunca han fumado o fuman < 1 cigarrillo/semana); **Exfumadores** (Abandonaron el hábito tabáquico hace más de 1 año); **Fumadores** (sujetos que fuman mínimo 1 cigarrillo/semana y aquellos que habiendo cesado el hábito tabáquico eran fumadores hace menos de 1 año). **Grandes bebedores** (consumo de alcohol > 140 gr/semana); **Bebedores moderados** (consumo de alcohol de 1-140 gr/semana); **No bebedores** (abstemios o consumo de alcohol < 1 gr/semana).

Los resultados del análisis multivariante reflejan que la edad tiene una asociación positiva significativa con los niveles de LI mientras que el IMC muestra una asociación negativa significativa con los niveles de LI obtenidos. El resto de variables estudiadas no muestran asociación de ningún tipo, aunque el hecho de ser gran bebedor muestra un valor P cercano a la significación.

2.13.4 Valores de referencia de LI percentilados por edades

Tabla 64. Percentiles de referencia por edades para LI.

Edad	P2,5	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95	P97,5
20 años	1,1	1,3	1,6	2,2	3,1	4,4	6,0	7,2	8,5
25 años	1,1	1,3	1,6	2,2	3,1	4,4	6,1	7,3	8,6
30 años	1,2	1,4	1,6	2,2	3,2	4,5	6,2	7,5	8,8
35 años	1,2	1,4	1,7	2,3	3,2	4,6	6,3	7,6	8,9
40 años	1,2	1,4	1,7	2,3	3,3	4,7	6,4	7,7	9,1
45 años	1,2	1,4	1,7	2,4	3,4	4,8	6,5	7,9	9,3
50 años	1,2	1,5	1,8	2,4	3,4	4,8	6,6	8,0	9,4
55 años	1,3	1,5	1,8	2,4	3,5	4,9	6,7	8,1	9,6
60 años	1,3	1,5	1,8	2,5	3,5	5,0	6,9	8,3	9,8
65 años	1,3	1,5	1,9	2,5	3,6	5,1	7,0	8,4	9,9
70 años	1,3	1,6	1,9	2,6	3,7	5,2	7,1	8,6	10,1
75 años	1,3	1,6	1,9	2,6	3,7	5,3	7,2	8,7	10,3
80 años	1,4	1,6	2,0	2,7	3,8	5,4	7,4	8,9	10,5

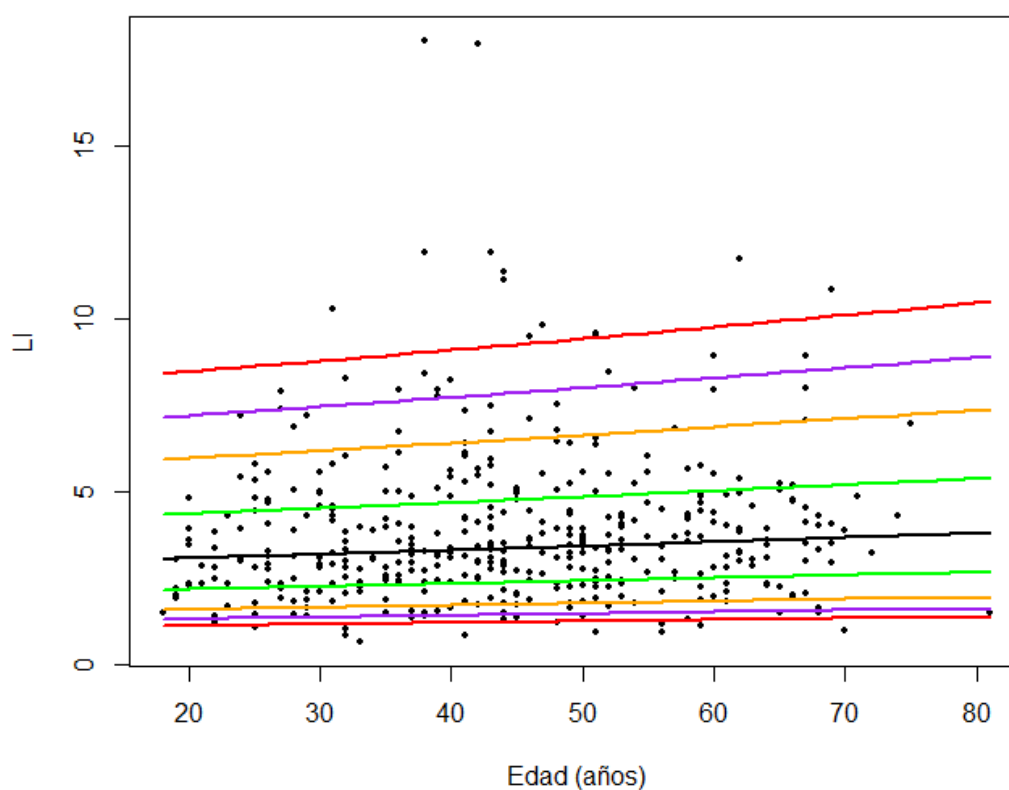


Figura 43. Percentiles de referencia por edades para LI.

3. Correlación entre los distintos índices de VG

Tabla 65. Correlación entre los distintos índices de VG.

	SD	CV	IQR	AUC	M-VALUE	J-INDEX	MAGE	MAG	ADRR	GRADE	MODD	CONGA	LI
SD	1,00	0,93	0,97	0,75	0,94	0,92	0,96	0,79	0,92	0,80	0,94	0,86	0,79
CV	0,93	1,00	0,85	0,51	0,88	0,71	0,90	0,78	0,91	0,58	0,85	0,85	0,76
IQR	0,97	0,85	1,00	0,73	0,91	0,91	0,91	0,70	0,86	0,81	0,92	0,76	0,71
AUC	0,75	0,51	0,73	1,00	0,63	0,92	0,72	0,64	0,62	0,94	0,74	0,67	0,62
M-VALUE	0,94	0,88	0,91	0,63	1,00	0,85	0,88	0,69	0,95	0,76	0,89	0,76	0,72
J-INDEX	0,92	0,71	0,92	0,92	0,85	1,00	0,87	0,70	0,81	0,95	0,89	0,76	0,70
MAGE	0,96	0,90	0,91	0,72	0,88	0,87	1,00	0,81	0,90	0,75	0,88	0,90	0,82
MAG	0,79	0,78	0,70	0,64	0,69	0,70	0,81	1,00	0,80	0,61	0,74	0,94	0,94
ADRR	0,92	0,91	0,86	0,62	0,95	0,81	0,90	0,80	1,00	0,72	0,86	0,85	0,81
GRADE	0,80	0,58	0,81	0,94	0,76	0,95	0,75	0,61	0,72	1,00	0,79	0,66	0,58
MODD	0,94	0,85	0,92	0,74	0,89	0,89	0,88	0,74	0,86	0,79	1,00	0,78	0,73
CONGA	0,86	0,85	0,76	0,67	0,76	0,76	0,90	0,94	0,85	0,66	0,78	1,00	0,92
LI	0,79	0,76	0,71	0,62	0,72	0,70	0,82	0,94	0,81	0,58	0,73	0,92	1,00

Existe una gran correlación entre los distintos índices, pudiéndose observar en muchos casos coeficientes de correlación cercanos a 1. El índice que presenta una mayor correlación con el resto de índices es la SD, mostrando coeficientes de correlación superiores a 0,9 con CV, IQR, M-value, J-index, MAGE, ADRR y MODD. Por el contrario, el AUC muestra los coeficientes de correlación más bajos, siendo estos inferiores a 0,7 en relación a CV, M-value, MAG, ADRR, CONGA y LI.



Discusión





1. Discusión de los resultados

1.1 VALORES DE REFERENCIA DE LA VARIABILIDAD GLUCÉMICA

Entre los resultados más importantes de este trabajo figura la descripción de los índices de variabilidad de la glucosa en personas normoglucémicas, escogidas de forma aleatoria de una muestra de población adulta mayor de 18 años. Además, se describe la asociación entre estos índices de variabilidad con factores socio-demográficos (edad y sexo), antropométricos (IMC) y estilos de vida (dieta, actividad física y consumo de tabaco y de alcohol), ajustando por los niveles de glucosa plasmática.

Son numerosos los estudios que describen diferentes índices de variabilidad glucémica en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (Colomo N et al, 2014; Gordin D et al, 2008; Wentholt et al, 2008; Hermanns et al, 2007) y tipo 2 (Werzowa J et al, 2015; Jun JE et al, 2015; Mo et al, 2013; Siegelaar et al, 2011; Su et al, 2011; Penckofer et al, 2012). Sin embargo, son escasos los estudios en personas no diabéticas (Zhou et al, 2011; Juvenile Diabetes Research Foundation, 2010; Hill et al, 2011) y no se tiene constancia de ningún estudio, a parte del nuestro, en que la selección de los participantes se realice de forma aleatoria tomando una población adulta como referencia. En la tabla 66 se muestra una comparativa entre los principales estudios sobre variabilidad glucémica llevados a cabo sobre individuos no diabéticos.

Tabla 66. Comparativa entre los diferentes estudios sobre VG llevados a cabo sobre individuos no diabéticos.

Estudio	Muestreo	N	Edades	Tiempo de CGM	Índices de VG calculados
A Estrada	Aleatorio	430	Adultos	120 h,	SD, CV, IQR, AUC, M-Value, J- Index, MAGE, MAG, ADRR, GRADE, MODD, CONGA, LI
Zhou J et al.	No aleatorio	434	Adultos	72 h.	SD, MAGE
Juvenile Diabetes Research Foundation	No aleatorio	74	Adultos, adolescentes y niños	84 ± 21 h.	SD, CV, MAGE
Hill NR et al.	No aleatorio	70	Adultos	66 h.	SD, M-Value, J- Index, MAGE, MAG, ADRR, GRADE, MODD, CONGA, LBGI, HBGI, LI

Al examinar con más detalle los diferentes estudios existentes sobre VG en población no diabética se debe prestar especial atención, junto al tipo de muestreo y al tamaño muestral, a los criterios de inclusión/exclusión fijados por los diferentes investigadores, pues de ellos depende en gran parte que una muestra sea o no representativa de la población diana a la que

se dirige el estudio. Unos criterios de exclusión demasiado rigurosos podrían provocar que, a pesar de un adecuado tamaño muestral y una selección aleatorizada, la muestra fuese poco representativa. Del mismo modo, unos criterios de exclusión demasiado laxos aumentarían considerablemente el número de posibles variables confusoras a la hora de realizar el análisis de los datos.

Zhou et al, para su estudio reclutaron a 434 individuos “sanos”. En base a esta catalogación excluyeron a todas aquellas personas diagnosticadas de diabetes, hipertensión arterial, dislipemia, enfermedad renal o hepática, problemas coronarios y/o infarto cerebral. Además, se excluyeron aquellos sujetos con una glucosa plasmática en ayunas > 100 mg/dl y/o una glucosa plasmática mayor de 140 mg/dl a las 2 horas de haber realizado una sobrecarga oral de glucosa de 75g; sujetos con sobrepeso ($IMC \geq 25$ Kg/m²); y aquellos que durante el último mes hubiesen tomado medicación que pudiese modificar el metabolismo de la glucosa (tales como corticoides, hormonas tiroideas y/o tiazidas). La alta prevalencia de algunas de las patologías consideradas criterio de exclusión por Zhou et al da lugar a que sus resultados no sean extrapolables a una gran parte de la población general (Zhou J et al, 2011).

El grupo de la Juvenile Diabetes Research Foundation, por su parte, incluyó en su muestra sujetos con edades que abarcaban desde la niñez hasta la edad adulta. Los criterios de inclusión comprendían una edad ≥ 8 años; un IMC entre el percentil 10 y el percentil 90 (ajustado por edad y sexo) para los sujetos menores de 18 años y de < 28 kg/m² para aquellos mayores de edad; ausencia de enfermedad crónica y ausencia de cualquier medicación prescrita que pudiese alterar el metabolismo de la glucosa. A mayores, también se realizaron determinaciones que excluyesen cualquier alteración del metabolismo de la glucosa que pudiese haber pasado desapercibida. En base a estas determinaciones fueron excluidos aquellos usuarios con una HbA1c $> 6\%$, con una glucemia en ayunas mayor a 99 mg/dl y menor a 77 mg/dl y aquellos con una glucemia > 140 mg/dl transcurridas 2 horas tras una sobrecarga oral de glucosa. La rigurosidad de los criterios de exclusión, al igual que en el estudio de Zhou, sumada a la inclusión de sujetos menores de edad, podría dar lugar a valores que no se correspondiesen totalmente con los valores presentes en la población adulta (Juvenile Diabetes Research Foundation Study Group, 2010).

Por último Hill et al, monitorizaron a 70 individuos pertenecientes a distintos grupos étnicos (44 americanos de raza blanca, 13 hispanos, 7 asiáticos y 6 afroamericanos) con el objetivo de proporcionar rangos de referencia para los distintos índices de VG. Antes de ser incluidos, a los candidatos a participar en el estudio, se les hizo una determinación de glucemia plasmática y solo pasaron a formar parte de la muestra final aquellos cuya glucemia fue menor a 120 mg/dl. Esta laxitud a la hora de establecer los criterios de inclusión (únicamente una determinación de glucemia plasmática en ayunas) conlleva el riesgo de que puedan existir en su muestra final individuos con algún tipo de alteración del metabolismo de la glucosa (Hill NR et al, 2011).

Las diferencias existentes en cuanto al método de selección de la muestra, a la composición final de la misma y al tiempo total de monitorización de la glucemia pueden provocar diferencias en los resultados obtenidos para los diferentes índices de VG. En la tabla 67 se describen los valores medios (acompañados de su DE si estuviese descrita) de los distintos índices calculados en los estudios anteriormente comentados. A continuación, se realizará una comparativa entre dichos valores, intentando dotar de coherencia las similitudes e intentando encontrar una explicación que justifique las posibles discrepancias.

Tabla 67 - Valores medios para los índices de VG obtenidos en los diferentes estudios realizados sobre una muestra de individuos no diabéticos.

	Estudio A Estrada	Hill et al	Juvenile Diabetes Research Foundation	Zhou et al
SD	14,9 ± 4,4	27,0 ± 12,6	13,7	13,5 ± 7,6
CV	14,0 ± 4,0		14,0	
IQR	17,9 ± 5,6			
AUC	93,2 ± 7,5			
M-VALUE	6,1 ± 2,3	4,7 ± 3,8		
J-INDEX	14,3 ± 2,5	14,3 ± 4,7		
MAGE	26,9 ± 8,5	25,2 ± 12,6	27,7	31,1 ± 19,4
MAG	13,97 ± 3,7	23,4 ± 7,2		
ADRR	6,9 ± 3,9	0,5 ± 4,1		
GRADE	0,85 ± 0,60	0,4 ± 2,1		
MODD	12,42 ± 3,6	14,4 ± 25,2		
CONGA	13,68 ± 4,32	82,8 ± 9		
LI	3,82 ± 2,22	0,4 ± 2,2		

Los valores de SD, IQR, AUC, MAGE, MAG, MODD y CONGA están expresados en mg/dl. Los valores de CV están expresados como porcentaje.

Como se puede observar en la tabla anterior, la escasez de estudios realizados sobre población no diabética, sumada a la predilección que la mayoría de investigadores muestra por ciertos índices como la SD o el MAGE, ya sea por su facilidad de cálculo o por la creencia de que reflejan con más exactitud la variabilidad, lleva implícita la dificultad a la hora de querer establecer comparaciones entre los resultados obtenidos en nuestro estudio y los resultados obtenidos por otros investigadores, encontrándonos en ocasiones con 1 sólo trabajo, e incluso con ninguno, con el que realizar la comparativa. Debido a esto, las discrepancias que puedan surgir de estas comparaciones, deberán ser examinadas a la luz de nuevos estudios que proporcionen más valores para realizar una mejor comparativa.

Los valores medios de SD obtenidos en nuestro estudio ($14,9 \pm 4,4$ mg/dl), son similares a los hallados por Zhou et al ($13,5 \pm 7,6$ mg/dl) y por la Juvenile Diabetes Research Foundation (13,7 mg/dl). Sin embargo Hill et al, obtuvieron un valor medio de SD mayor, acompañado por una DE también mayor a la encontrada en los otros estudios ($27,0 \pm 12,6$ mg/dl). Esta diferencia entre los resultados observados por Hill y los observados en el resto de estudios puede ser debida a que Hill et al. establecieron unos criterios de inclusión/exclusión más laxos, lo que pudo dar lugar a una mayor heterogeneidad de patrones glucémicos, pudiendo coexistir en la muestra final individuos sanos e individuos con prediabetes u otra alteración del metabolismo de la glucosa.

El MAGE es junto con la SD el índice con más aceptación entre los investigadores que estudian la variabilidad glucémica. Los valores observados en nuestro estudio fueron de $26,9 \pm$

8,5 mg/dl similares a descrito por Hill et al ($25,2 \pm 12,6$ mg/dl) y por la Juvenile Diabetes Reseach Foundation (27,7 mg/dl). Zhou halló unos niveles de MAGE más altos, que acompaña a su vez de una DE mucho más elevada que la presentada en el resto de estudios ($31,1 \pm 19,4$ mg/dl). La totalidad de los valores anteriormente descritos al ser contrastados con los valores descritos por Service en 1970 en su artículo de presentación del MAGE, se encuentran en el rango de valores correspondiente a los sujetos catalogados como “normales” (Service FJ et al, 1970).

Para el cálculo del M-Value hemos utilizado 120 mg/dl como valor ideal de glucemia, al igual que Hill et al, lo que permite la comparación de los valores obtenidos en ambos estudios. Una vez más, el valor medio obtenido en nuestro estudio ($6,1 \pm 2,3$) fue similar al encontrado por Hill et al ($4,7 \pm 3,8$). Ambos valores al ser menores de 18 se corresponden con el rango de “buen control glucémico” propuesto por Schlichtkrull en el artículo de presentación de este índice (Schlichtkrull J et al, 1965).

Los valores obtenidos para J-Index, asimismo, muestran coherencia al ser comparados con los resultados hallados por Hill y con los resultados descritos en el artículo de presentación de dicho índice. Los valores medios de J-index observados en los individuos normoglucémicos de nuestra muestra fueron de $14,3 \pm 2,5$, iguales a los encontrados por Hill ($14,3 \pm 4,7$). Ambos valores al ser comparados con los valores propuestos por Wójcicki en su artículo de presentación del J-index se encontrarían dentro del grupo denominado como “control glucémico ideal” (Wójcicki JM, 1995).

Por otra parte, los valores medios de GRADE en nuestra muestra fueron de $0,85 \pm 0,60$, similar a lo hallado en 2011 por Hill, que encontró valores medios de GRADE de $0,4 \pm 2,1$. Ambos valores medios se encontrarían en el grupo definido como de “bajo riesgo” por el propio Hill en 2007 (Hill NR et al, 2007).

En cambio, los valores de MAG obtenidos en nuestro estudio ($14,0 \pm 3,7$ mg/dl/h) son notablemente inferiores a los hallados por Hill et al. en su estudio ($23,4 \pm 7,2$ mg/dl/h). Ambos resultados, no obstante, son superiores a los valores medios de 11 mg/dl/h descritos por Hermanides en el artículo de presentación del MAG, en el cual analiza los perfiles glucémicos de 5728 pacientes ingresados en una unidad de cuidados intensivos (Hermanides J et al, 2010). Las diferencias observadas respecto al estudio de Hill, podrían deberse nuevamente a la mayor laxitud en los criterios de inclusión presentes en el estudio de Hill. Por otra parte, las diferencias respecto al estudio de Hermanides podrían deberse a que utiliza para el cálculo del MAG una media de 12 glucemias capilares por sujeto participante, lo cual dada la fórmula del MAG (suma de las diferencias absolutas entre valores consecutivos de glucemia dividido entre el total de tiempo en horas) tiene influencia directa sobre el resultado de dicho índice, pues a mayor número de mediciones disponibles para un mismo periodo de tiempo, mayor será el resultado de la suma de sus diferencias absolutas. En cualquier caso, esta disparidad de resultados precisa de nuevos estudios que aporten más información sobre los valores de MAG en individuos normoglucémicos.

Tampoco encontramos similitud entre nuestros valores medios y los valores medios obtenidos por otros investigadores en el ADRR. Los valores medios de ADRR obtenidos en los individuos normoglucémicos de nuestra muestra fueron de $6,9 \pm 3,9$, superiores a los hallados por Hill et al en 2011, cuyos valores medios de ADRR fueron de $0,5 \pm 4,1$. Estas discrepancias pueden deberse a que tanto nosotros como Hill no hemos respetado el número mínimo de mediciones fijadas por Kovatchev para el cálculo de ADRR en el artículo de presentación del

mismo, en el cual se precisaba que eran necesarios al menos 14 días de monitorización de la glucemia, ya fueran consecutivos o no, en el plazo de 1 mes, con un mínimo de 3 mediciones por día para la obtención de dicho índice (Kovatchev BP et al, 2006).

Nuestros valores medios de MODD fueron de $12,4 \pm 3,6$ mg/dl, resultado nuevamente similar a los hallado por Hill en su estudio ($14,4 \pm 25,2$ mg/dl) y lo descrito por McDonell et al en el artículo de presentación del CONGA ($14,4$ mg/dl). Estos valores son superiores a los descritos por Molnar et al en su artículo de presentación del MODD, cuyos valores medios de MODD son de $7,3 \pm 6,7$ mg/dl. Estas diferencias podrían deberse a que Molnar en su estudio, ejerce un control sobre los horarios a los que los participantes realizan las principales comidas o el ejercicio físico diario, mientras que en nuestro estudio los participantes eran monitorizados en sus condiciones de vida habituales, pudiendo existir grandes diferencias en las franjas horarias a las que se realizan las diferentes actividades en días consecutivos. A pesar de estas diferencias, los valores medios observados en los pacientes normoglucémicos de nuestro estudio, son notablemente inferiores a lo descrito por Molnar para individuos afectados de cualquier desregulación del metabolismo de la glucosa (Molnar GD et al, 1972).

En lo concerniente al CONGA, en este estudio, como en el Hill et al y en el de McDonell et al se ha utilizado el CONGA1 como parámetro de medición de la variabilidad, por lo que los resultados obtenidos en los distintos estudios pueden ser comparados. Nuestros valores medios en sujetos normoglucémicos, $13,68 \pm 4,32$ mg/dl, son prácticamente iguales a los descritos por McDonell et al en su artículo de presentación de dicho índice, en el cual dice haber obtenido entre los individuos normoglucémicos de su muestra unos valores medios de CONGA de $12,6$ mg/dl (McDonell CM et al, 2005). No se halla similitud, en cambio, entre nuestros resultados y los resultados descritos por Hill et al en 2011, quien encontró entre sus participantes valores medios de CONGA de $82,8 \pm 9$ mg/dl.

Por último, en lo referente al LI, los valores hallados en nuestro estudio ($3,8 \pm 2,2$) son superiores a los descritos por Hill et al ($0,4 \pm 2,2$). No obstante, debido a que este índice presenta una gran dependencia del número total de mediciones realizadas cada día, son necesarios nuevos estudios realizados con criterios y condiciones similares para poder establecer comparaciones fiables y para poder explicar con fundamento las diferencias encontradas.

1.2 VG Y VARIABLES RELACIONADAS

El conocimiento de los valores de referencia de la variabilidad glucémica es fundamental de cara a una posible inclusión de la misma en la práctica clínica como elemento a tener en cuenta a la hora de evaluar el grado de control metabólico, pues permitirá detectar desviaciones en dichos valores así como fijar objetivos a alcanzar en el plan terapéutico. No obstante, para un correcto abordaje de la variabilidad glucémica desde el punto de vista terapéutico es necesario conocer que variables, tanto modificables como no modificables, están significativamente asociadas con los niveles de variabilidad glucémica de los individuos.

Por ello, en este trabajo se estudió la asociación entre los principales índices de variabilidad glucémica y las variables más comúnmente analizadas al describir a una población, tanto sociodemográficas como en lo concerniente a estilos de vida. En la tabla 68 se muestra un resumen de las asociaciones encontradas.

Tabla 68 - Resumen de la asociación existente entre las variables estudiadas y los índices de VG

	SD	CV	IQR	AUC	M-VALUE	J-INDEX	MAGE	MAG	ADRR	GRADE	MODD	CONGA	LI
GLUCEMIA EN AYUNAS				▲						▲			
EDAD, años				▲		▲				▲		▲	▲
SEXO													
Mujer													
Hombre													
IMC								▼		▲			▼
NIVEL DE ACT. FÍSICA													
Baja													
Moderada													
Intensa				▼									
CONSUMO DE TABACO													
No fumadores													
Exfumadores	▼	▼	▼		▼						▼		
Fumadores				▲									
CONSUMO DE ALCOHOL													
No bebedores													
Bebedores moderados													
Grandes bebedores						▼		▼					
CONSUMO DE CALORÍAS	▼	▼	▼		▼	▼	▼		▼		▼		▼

Los niveles de actividad física han sido definidos conforme al cuestionario IPAQ de actividad física. No fumadores (nunca han fumado o fuman < 1 cigarrillo/semana); Exfumadores (Abandonaron el hábito tabáquico hace más de 1 año); Fumadores (sujetos que fuman mínimo 1 cigarrillo/semana y aquellos que habiendo cesado el hábito tabáquico eran fumadores hace menos de 1 año). Grandes bebedores (consumo de alcohol > 140 gr/semana); Bebedores moderados (consumo de alcohol de 1-140 gr/semana); No bebedores (abstemios o consumo de alcohol < 1 gr/semana). Con el signo “▲” se representarán las asociaciones positivas y con el signo “▼” las asociaciones negativas.

Como se puede observar en la tabla anterior, las diferencias existentes entre los distintos índices de variabilidad glucémica, tanto en lo concerniente a su cálculo como al objetivo que persiguen, provoca que exista cierta disparidad de resultados al evaluar la asociación existente entre dichos índices y las variables analizadas en este estudio, hallándose tanto variables que muestran asociación solo con determinados índices como variables que muestran asociación

positiva con unos índices y negativa con otros. Por ello, analizaremos las relaciones entre las variables estudiadas y los índices de VG de manera individual, intentando encontrar explicación a las posibles discrepancias que pudiese haber.

Los niveles de glucemia en ayunas mostraron una asociación significativa positiva únicamente con los valores de AUC y de GRADE, no mostrando asociación de ningún tipo con el resto de índices de VG. Esto podría explicarse debido al propio diseño de ambos índices. El área bajo la curva pretende conocer el espacio delimitado por el trazo de la función f (determinada en este caso por los valores de glucemia), por el eje de ordenadas y por el eje de abscisas, a la altura del cual se situaría en este caso el valor de glucemia correspondiente a 0 mg/dl. Por tanto, tanto los niveles de glucemia en ayunas como los niveles de glucemia medios tendrán una incidencia directa sobre los valores de AUC, puesto cuanto más altos sean estos valores mayor será el espacio comprendido entre la función f y el eje de abscisas. Por este motivo, el AUC nos parece un índice más adecuado para medir variables como podría ser la biodisponibilidad de un fármaco que para cuantificar los niveles de VG. Por otra parte, el GRADE surge como una medida del riesgo glucémico. Para el desarrollo de la función utilizada para el cálculo de este índice distintos profesionales sanitarios otorgaron puntuaciones de riesgo, en función de sus conocimientos y experiencia profesional, a una serie de valores de glucemia dados, independientemente del contexto clínico en que hubiesen sido hallados dichos valores. Es lógico pensar, por tanto, que debido a la propia metodología del GRADE, distintos valores de glucemia, aunque próximos en principio debido a que estamos tratando con sujetos normoglucémicos, pudiesen tener asignadas distintas puntuaciones de riesgo, condicionando el resultado final obtenido al calcular dicho índice.

La edad de los sujetos mostró asociación significativa positiva con el AUC, el J-index, el GRADE, el CONGA y el LI. Con el resto de índices de variabilidad estudiados no se encontró asociación estadísticamente significativa. La ausencia de asociación entre la edad y los valores de SD, CV y MAGE se hallaría en consonancia con lo descrito en 2010 por la Juvenile Diabetes Research Foundation quienes tampoco encontraron asociación entre estos índices y la edad de los participantes (Juvenile Diabetes Research Foundation Study Group, 2010). Por otra parte, igual que en el caso anterior, hay que destacar la importancia que los valores de glucemia en ayunas y la glucemia media tienen en el cálculo del AUC, el GRADE y el J-index, siendo incluso en este último índice la glucemia media parte de la fórmula utilizada para su obtención. Este hecho cobra relevancia al estar descrita en la literatura científica la relación existente entre los niveles medios de glucemia y el envejecimiento de los individuos, debido entre otras cosas a una mayor resistencia a la insulina ocasionada por un aumento del tejido adiposo (Ko GT et al, 2006; Karakelides H et al, 2010).

En cuanto al sexo, no se hallaron diferencias significativas entre hombres y mujeres. Estos resultados se hallan en consonancia con lo descrito por Zhou et al en 2009 y 2011, quienes tampoco encontraron relación entre el sexo y los valores de VG (Zhou J et al, 2009; Zhou J et al, 2011).

El IMC mostró asociación significativa con los niveles de GRADE y asociación significativa negativa con los valores de MAG y de LI. Su relación con el GRADE puede deberse nuevamente a la influencia que tienen los valores medios de glucemia en la obtención de dicho índice, y estando documentada una mayor resistencia a la insulina en individuos con un IMC elevado debido al aumento del tejido graso abdominal. Esta explicación cobraría mayor fuerza si otros índices fuertemente influenciados con los niveles medios de glucemia, como son el AUC y el J-index también mostrasen asociación con el IMC, y si bien es cierto que ninguno

muestra asociación estadísticamente significativa con los niveles de IMC, tanto el valor P del AUC ($p = 0,071$) como el valor P del J-index ($p = 0,054$) son cercanos a la significación.

La realización de actividad física, ampliamente reconocida como un componente importante de los estilos de vida saludable, solamente mostró asociación con el AUC, encontrándose una asociación significativa negativa entre este índice y la realización de actividad física intensa. Nuevamente, la influencia de los valores medios de glucemia en el cálculo del AUC, podría tener un papel determinante en la aparición de esta asociación, pues ha sido descrito el efecto beneficioso que la realización regular de actividad física tiene sobre los niveles de glucemia postprandial y sobre el control glucémico general (Mikus CR et al, 2015; Healy GN et al, 2005). Sin embargo, no se encontró asociación significativa entre los niveles de actividad física y ninguno de los índices de variabilidad glucémica restantes. Este resultado sigue la dirección de lo hallado por Kapitza et al en 2010, quienes en un estudio realizado sobre 16 varones adultos con diabetes mellitus tipo 1 a tratamiento con un bomba de inyección de insulina subcutánea, tan solo encontraron pequeñas diferencias en los perfiles glucémicos de aquellos individuos sometidos a una rutina de actividad física moderada en comparación con los perfiles de aquellos individuos sometidos a una rutina de actividad física intensa (Kapitza C et al, 2010). Cabe destacar, no obstante, que tanto la metodología para cuantificar la actividad física utilizada por Kapitza, que utilizó un monitor de frecuencia cardíaca, como la utilizada en nuestro estudio, en el cual se cuantificó la actividad mediante el cuestionario IPAQ, son de una rigurosidad menor que la utilizada por Mikus et al y Healy et al, quienes usaron en sus respectivos estudios dispositivos destinados a cuantificar con más exactitud el gasto energético y el grado de actividad física realizado tales como acelerómetros y podómetros.

En lo tocante a los hábitos tóxicos, el hecho de ser fumador no ha mostrado asociación significativa con la mayoría de índices de VG estudiados, hallándose únicamente asociación significativa positiva entre el hecho de ser fumador y los niveles de AUC. Curiosamente si se halló relación entre la SD, el CV, el IQR, el M-Value y el MODD y el hecho de ser exfumador. Es sabido que tras fumar un cigarrillo se produce una hiperglucemia transitoria, tanto en individuos diabéticos como en individuos normoglucémicos (Bornemisza P et al, 1980), lo cual podría justificar que existiese una mayor variabilidad en los individuos fumadores, pero no existen estudios previos que estudien la relación entre la variabilidad y haber abandonado el hábito tabáquico. La explicación para este hallazgo podría encontrarse en una variable confusora que no haya sido tomada en cuenta a la hora de realizar el análisis de los datos, dado que un alto porcentaje de los individuos que deciden abandonar el consumo de cigarrillos, se deciden a hacerlo, cuando ya presentan alguna alteración de su estado de salud.

Asimismo, el consumo de alcohol no mostró asociación significativa con prácticamente ninguno de los índices de VG estudiados, hallándose únicamente una asociación significativa negativa entre el consumo abundante de alcohol y los valores de J-index y de MAG. La asociación existente entre los niveles de J-index y el consumo abundante de alcohol podría tener su explicación en el propio diseño del J-Index, en el cual se especifica que este índice es calculable para todos los perfiles de glucosa excepto para aquellos en los que acontezcan episodios de hipoglucemia severa (definida como aquella con valores de glucemia inferiores a 30 mg/dl) y/o episodios de hipoglucemia mantenida (cuya existencia viene marcada por la aparición de 3 o más valores consecutivos de glucemia inferiores a 50 mg/dl en un perfil de 24 puntos de SMBG). Por ello, el J-Index debe presentarse acompañado de una descripción del número de hipo e hiperglucemias acontecidas durante el periodo de monitorización. La

importancia que estas hipoglucemias tienen a la hora de realizar el cálculo del J-index podrían ser el elemento que propiciase la asociación hallada entre dicho índice y el consumo de grandes cantidades de alcohol, dada la existencia de una fuerte relación entre el consumo de alcohol y la aparición de hipoglucemias en sujetos afectados tanto de DM1 como de DM2 (Richardson T et al, 2005; Kim SJ et al, 2012; Engler PA et al, 2013). Asimismo, aunque existe cierta controversia al respecto, está documentado que en presencia de ciertos factores predisponentes, como un mal estado nutricional, el consumo de alcohol puede provocar la aparición de episodios de hipoglucemia en sujetos normoglucémicos (Field JB et al, 1963).

Por último, la variable que ha mostrado asociación con un mayor número de índices de VG ha sido el total de calorías ingeridas en la dieta, cuyos valores han mostrado una asociación negativa significativa con los niveles de SD, CV, IQR, M-value, J-index, MAGE, ADRR, MODD y CONGA. Una posible explicación para este resultado, al menos parcial, puede provenir del hecho de que en parte de nuestra muestra, la ingesta de lípidos constituye un porcentaje mayor sobre el total de calorías ingeridas conforme aumenta la cantidad de calorías. González-Rodríguez et al, (González-Rodríguez M, 2015) ya encontró en 2015 un aplanamiento de la curva postprandial de glucosa en mujeres que ingerían un mayor porcentaje de lípidos durante la cena. Anteriormente, en un estudio realizado sobre 9 sujetos sanos, se observó que tras la ingesta de comidas ricas en grasa tanto la respuesta glucémica como el pico glucémico (determinantes ambos de la variabilidad glucémica) fueron menores que tras la ingesta de comidas con un contenido en grasa normal (Hätönen KA et al, 2011). En otro de los trabajos publicados que hacen referencia a este hecho Sun et al. estudiaron la respuesta glucémica tras añadir aceite de cacahuete (con contenido alto en grasas) a una comida a base de arroz blanco, observando igualmente un descenso significativo en el incremento del AUC y en el pico glucémico (Sun L et al, 2014). En la misma dirección apuntan los resultados hallados por García López et al en 2013 en una muestra de individuos con DM tipo I, en la que observaron que tras la ingesta de una dieta con alto contenido en grasas se producía un aplanamiento de las curvas de glucemia postprandiales (García López et al, 2013).

No obstante, dada la escasez de publicaciones que analicen la influencia de los distintos nutrientes en los niveles de variabilidad glucémica, son precisos nuevos estudios que aporten más información sobre la influencia el total de calorías ingeridas o el porcentaje de lípidos presentes en la dieta tienen sobre los niveles de variabilidad glucémica.

1.3 CORRELACIÓN ENTRE LOS DISTINTOS ÍNDICES DE VG.

Uno de los obstáculos que surgen al estudiar la variabilidad glucémica es la ausencia de un “gold standard”, es decir, la ausencia de una medida que sea reconocida como la medida idónea para cuantificar la variabilidad. Esta falta de consenso entre los distintos profesionales provoca que en ocasiones no sea posible establecer comparaciones entre los distintos estudios que analizan la variabilidad glucémica.

Intentando salvar este obstáculo, varios han sido los índices propuestos como “gold standard” sin que se llegase a un acuerdo que permitiese erigir a ninguno de ellos como medida de referencia de la variabilidad glucémica. Es precisamente esta variedad de índices, diferentes en cuanto a su diseño, los objetivos que persiguen y los elementos necesarios para su cálculo lo que, en nuestra opinión, no permite la elección de un “gold standard”. Existen índices que únicamente cuantifican la amplitud de las oscilaciones glucémicas (como el SD o el MAGE); índices que cuantifican la amplitud de las oscilaciones pero incluyendo el factor tiempo (como

el MODD o el CONGA) e índices que pretenden evaluar el riesgo o el grado de control glucémico (como son el GRADE o el M-value). Mención aparte merecerían los predictores de efectos adversos (como el HBGI y el LBGI), que como ya hemos comentado anteriormente no fueron incluidos en nuestro análisis, a pesar de ser citados en la literatura científica, por no ser considerados totalmente índices de variabilidad glucémica. Por tanto, creemos que la elección de uno u otro índice a la hora de evaluar un perfil glucémico debe realizarse en función del ámbito en el que estemos trabajando y del objetivo que persigamos (no se precisa la misma información al analizar la variabilidad desde un enfoque estadístico que desde un enfoque clínico); así como en función de los datos disponibles para realizar el cálculo o de la factibilidad de conseguir dichos datos.

No obstante, la búsqueda de un “gold standard” continua siendo hoy en día origen de debate y por ello, en nuestro trabajo, hemos analizado la correlación entre los índices de VG más utilizados en la literatura científica con la esperanza de que esta información, unida a la descripción que hemos hecho de dichos índices, ayude a los distintos profesionales implicados en el estudio de la variabilidad a la hora de dirimir si debe establecerse un “gold standard”, si el análisis de la variabilidad glucémica debe resultar de la combinación de varios índices o si bien la elección del índice idóneo dependerá de las circunstancias concretas en las que se vaya a evaluar cada perfil.

Tras realizar el análisis, hemos hallado una gran correlación entre los distintos índices, siendo los coeficientes de correlación en numerosas ocasiones cercanos a 1. La presencia que la SD tiene en el desarrollo y cálculo de muchos de los índices estudiados propicia que éste sea el índice con una mayor correlación con el resto de índices, mostrando coeficientes de correlación superiores a 0,9 en relación a CV, IQR, M-Value, J-index, MAGE, ADRR y MODD. Este alto nivel de correlación, unido a la facilidad que presenta su cálculo, explica la popularidad de la que goza este índice a la hora de estudiar la VG.

Por otro lado, se observa que el AUC y el GRADE, índices fuertemente influenciados por los niveles de glucemia medios, presentan los coeficientes de correlación más bajos, siendo éstos inferiores a 0,7 en relación a CV, MAG, CONGA, LI, M-Value y ADRR (respecto al M-value y al ADRR el coeficiente de correlación es inferior a 0,7 únicamente en el caso del AUC, siendo ligeramente superior a 0,7 en el caso del GRADE). Coeficientes de correlación tan bajos en comparación con los obtenidos por el resto de índices, así como el estar fuertemente influenciados por los niveles medios de glucemia, ponen en entredicho la idoneidad de ambos índices como medidas de cuantificación de la amplitud de las oscilaciones glucémicas, lo cual no implica que no debiesen ser tenidos en cuenta a la hora de evaluar los perfiles glucémicos desde una perspectiva clínica.

2. Discusión del método

Las principales fortalezas de nuestro estudio pueden atribuirse a la heterogeneidad de la muestra así como a la minuciosa caracterización de la misma, lo cual la convierte en altamente representativa de la población a estudio. La mayor parte de los estudios realizados con anterioridad que pretendían proporcionar datos de interés sobre la variabilidad glucémica fueron realizados sobre una muestra de sujetos con Diabetes Mellitus, ya fuera tipo 1 o tipo 2;

una proporción menor fue realizada en sujetos “sanos”; y ninguno, del que tengamos constancia, ha sido realizado en población general adulta. La detallada caracterización de la muestra, para la que se realizaron pruebas ambulatorias (toma de tensión arterial, realización de ECG y extracción de muestras biológicas) y para la que se recabó información sobre los diferentes condicionantes de salud de los individuos (antecedentes personales, variables sociodemográficas, hábitos de vida tales como consumo de alcohol y tabaco o composición de la dieta) ha posibilitado la creación de un enorme banco de datos, que permitirá la realización de multitud de análisis tanto ahora como en un futuro próximo.

Asimismo, el tamaño muestral es también superior al observado en estudios similares. A pesar de que para este trabajo solo se han utilizado los datos provenientes de la monitorización de 430 sujetos normoglucémicos, para el estudio completo se monitorizó a 582 individuos (entre normoglucémicos, prediabéticos y diabéticos). Este volumen de monitorizaciones supera en casi 150 al estudio de Zhou et al, que con 434 sujetos monitorizados, es el siguiente estudio en cuanto a tamaño muestral (Zhou J et al, 2011). Muy lejos se quedan los estudios de la Juvenile Diabetes Research Foundation (Juvenile Diabetes Research Foundation Study Group, 2010) y de Hill et al (Hill NR et al, 2011) con unos tamaños muestrales de 74 y 70 individuos respectivamente.

Respecto al tiempo de monitorización nuestro estudio es, nuevamente, el que recoge una mayor cantidad de datos, acudiendo los individuos a retirar el dispositivo de monitorización transcurridos 6 días desde la inserción del sensor. La importancia del tiempo de monitorización radica en que un mayor número de mediciones dotará de mayor estabilidad a los perfiles glucémicos de los individuos, diluyendo el efecto que podrían tener valores puntuales extremos sobre el cálculo de la variabilidad glucémica media.

Asimismo, existen pocos estudios que hayan evaluado los distintos niveles de VG en el entorno y las condiciones de vida habituales de los participantes. La amplia mayoría de estudios previos se desarrollaron bajo condiciones de vida controladas, e incluso en algunos de ellos, bajo ingreso hospitalario. Esta influencia sobre los horarios y los hábitos de vida de los individuos puede acarrear una falta de validez a la hora de extrapolar los datos obtenidos a la población general, dado que los resultados de determinados índices de VG como puede ser el MODD, se verán notablemente afectados al restringir la libertad de los participantes en lo tocante, por ejemplo, a los horarios en que realizan las diferentes comidas.

Las limitaciones del estudio provienen en gran parte del diseño del mismo. El tratarse de un estudio de corte transversal supone la limitación de no permitir conocer la direccionalidad de la asociación, siendo imposible, por tanto, establecer relaciones de causa-efecto.

Otra limitación importante es la derivada de que un porcentaje considerable de la información provenga de cuestionarios autocumplimentados por el propio participante. A pesar de haber sido informados sobre los objetivos del estudio y sobre el tratamiento que se daría a los datos obtenidos, se pudo observar que existía en un número considerable de participantes, especialmente en aquellos a seguimiento por sus equipos de atención primaria en el contexto de consultas ajenas al estudio, la impresión de que la evaluación de sus hábitos de vida podía suponer asimismo una evaluación del cumplimiento de los planes terapéuticos establecidos en dichas consultas. Por este motivo, o simplemente por no admitir llevar un estilo de vida poco saludable, en muchos casos se pudo tender a infraestimar el valor de las variables “malas”, como el consumo de alcohol y tabaco, y a sobrestimar el valor de las variables “buenas” como la realización de actividad física.

De igual modo, el estricto protocolo de monitorización, que incluía el pesaje de las comidas, la realización de 3 controles de glucemia capilar diarios y la cobertura del cuaderno de monitorización, era difícilmente compatible con las exigencias laborales o académicas de algunos de los participantes, lo que provocó en ocasiones que los participantes escogiesen colocar el dispositivo en épocas en las que su rutina diaria fuese menos exigente de lo habitual, pudiendo existir por tanto ligeras disparidades entre las respuestas proporcionadas en los cuestionarios sobre sus hábitos de vida y lo observado en los trazados provenientes de la monitorización de la glucemia.





Conclusiones





1. CONCLUSIONES

1. En este trabajo se describen los valores de referencia de los distintos índices de variabilidad glucémica para población adulta normoglucémica.
2. Se ha encontrado una correlación muy alta entre los distintos índices de variabilidad glucémica, siendo en muchos casos el coeficiente de correlación cercano a 1.
3. Después de ajustar por potenciales variables de confusión, que incluían variables sociodemográficas y estilos de vida, se ha observado que el consumo de calorías es la variable más consistentemente asociada a los niveles de variabilidad glucémica en personas normoglucémicas, de tal forma que a mayor ingesta calórica se observa una menor variabilidad glucémica.
4. También, en el análisis multivariado, se ha observado con el aumento de la edad un incremento significativo de algunos índices de variabilidad glucémica, tales como AUC, GRADE, J-Index, CONGA y LI.
5. Asimismo, en dicho análisis, se ha observado una disminución significativa de determinados índices de variabilidad glucémica (SD, CV, IQR, M-Value y MODD) en aquellos sujetos que habían abandonado el hábito tabáquico.
6. En relación a las demás variables sociodemográficas y estilos de vida considerados no se encontró una asociación significativa consistente con los índices de variabilidad glucémica.





Bibliografía





Ali, N. A., O'Brien, J. M., Dungan, K., Phillips, G., Marsh, C. B., Lemeshow, S.,...Preiser, J.C. (2008). Glucose variability and mortality in patients with sepsis. *Critical Care Medicine*, 36(8), 2316-2321.

American Diabetes Association. (2014). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 37 Suppl 1, S81-90.

Akirov, A., Diker-Cohen, T., Masri-Iraqi, H., y Shimon, I. (2017). High Glucose Variability Increases Mortality Risk in Hospitalized Patients. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 102(7), 2230-2241.

Attvall, S., Fowelin, J., Lager, I., Von Schenck, H., y Smith, U. (1993). Smoking induces insulin resistance - a potential link with the insulin resistance syndrome. *Journal of Internal Medicine*, 233(4), 327-332.

Bailey, T., Bode, B. W., Christiansen, M. P., Klaff, L. J., y Alva, S. (2015). The Performance and Usability of a Factory-Calibrated Flash Glucose Monitoring System. *Diabetes Technology & Therapeutics*, 17(11), 787-794.

Bagshaw, S. M., Bellomo, R., Jacka, M. J., Egi, M., Hart, G. K., George, C., y ANZICS CORE Management Committee. (2009). The impact of early hypoglycemia and blood glucose variability on outcome in critical illness. *Critical Care (London, England)*, 13(3), R91.

Basu, S. (1998). Metabolism of 8-iso-prostaglandin F2alpha. *FEBS Letters*, 428(1-2), 32-36.

- Betteridge, D. J. (2000). What is oxidative stress? *Metabolism: Clinical and Experimental*, 49(2 Suppl 1), 3-8.
- Borg, R., Kuenen, J. C., Carstensen, B., Zheng, H., Nathan, D. M., Heine, R. J.,...Witte, D. R. (2011). HbA1c and mean blood glucose show stronger associations with cardiovascular disease risk factors than do postprandial glycaemia or glucose variability in persons with diabetes: the A1C-Derived Average Glucose (ADAG) study. *Diabetologia*, 54(1), 69-72.
- Borg, R., Kuenen, J. C., Carstensen, B., Zheng, H., Nathan, D. M., Heine, R. J.,...ADAG Study Group. (2010). Real-life glycaemic profiles in non-diabetic individuals with low fasting glucose and normal HbA1c: the A1C-Derived Average Glucose (ADAG) study. *Diabetologia*, 53(8), 1608-1611.
- Bornemisza, P., y Suciu, I. (1980). Effect of cigarette smoking on the blood glucose level in normals and diabetics. *Medecine Interne*, 18(4), 353-356.
- Boulé, N. G., Haddad, E., Kenny, G. P., Wells, G. A., y Sigal, R. J. (2001). Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of controlled clinical trials. *JAMA*, 286(10), 1218-1227.
- Boutati, E. I., y Raptis, S. A. (2009). Self-monitoring of blood glucose as part of the integral care of type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 32 Suppl 2, S205-210.

- Boyne, M. S., Silver, D. M., Kaplan, J., y Saudek, C. D. (2003). Timing of changes in interstitial and venous blood glucose measured with a continuous subcutaneous glucose sensor. *Diabetes*, 52(11), 2790-2794.
- Brand-Miller, J. C., Fatema, K., Middlemiss, C., Bare, M., Liu, V., Atkinson, F., y Petocz, P. (2007). Effect of alcoholic beverages on postprandial glycemia and insulinemia in lean, young, healthy adults. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 85(6), 1545-1551.
- Brownlee, M. (2001). Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature*, 414(6865), 813-820.
- Ceriello, A., Esposito, K., Piconi, L., Ihnat, M. A., Thorpe, J. E., Testa, R.,... Giugliano, D. (2008). Oscillating Glucose Is More Deleterious to Endothelial Function and Oxidative Stress Than Mean Glucose in Normal and Type 2 Diabetic Patients. *Diabetes*, 57(5), 1349-1354.
- Clarke, W. L., Cox, D., Gonder-Frederick, L. A., Carter, W., y Pohl, S. L. (1987). Evaluating clinical accuracy of systems for self-monitoring of blood glucose. *Diabetes Care*, 10(5), 622-628.
- Colomo, N., Tapia, M. J., Vallejo, M. R., García-Torres, F., Rubio-Martín, E., Caballero, F. F.,...Ruiz de Adana, M. S. (2014). Variabilidad glucémica y estrés oxidativo en niños con diabetes tipo 1 asistentes a un campamento. *Anales de Pediatría*, 81(3), 174-180.
- Cox, D. J., Gonder-Frederick, L., Ritterband, L., Clarke, W., y Kovatchev, B. P. (2007). Prediction of severe hypoglycemia. *Diabetes Care*, 30(6), 1370-1373.

- Cox, D. J., Kovatchev, B. P., Julian, D. M., Gonder-Frederick, L. A., Polonsky, W. H., Schlundt, D. G., y Clarke, W. L. (1994). Frequency of severe hypoglycemia in insulin-dependent diabetes mellitus can be predicted from self-monitoring blood glucose data. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 79(6), 1659-1662.
- Craig, C. L., Marshall, A. L., Sjöström, M., Bauman, A. E., Booth, M. L., Ainsworth, B. E., y Oja, P. (2003). International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 35(8), 1381-1395.
- Davies, M. J., Baer, D. J., Judd, J. T., Brown, E. D., Campbell, W. S., y Taylor, P. R. (2002). Effects of moderate alcohol intake on fasting insulin and glucose concentrations and insulin sensitivity in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *JAMA*, 287(19), 2559-2562.
- Derosa, G., Salvadeo, S. A. T., Mereu, R., D'Angelo, A., Ciccarelli, L., Piccinni, M. N.,...Tinelli, C. (2009). Continuous glucose monitoring system in free-living healthy subjects: results from a pilot study. *Diabetes Technology & Therapeutics*, 11(3), 159-169.
- DeVries, J. H. (2013). Glucose variability: where it is important and how to measure it. *Diabetes*, 62(5), 1405-1408.
- Di Flaviani, A., Picconi, F., Di Stefano, P., Giordani, I., Malandrucchio, I., Maggio, P.,...Frontoni, S. (2011). Impact of glycemic and blood pressure variability on surrogate measures of cardiovascular outcomes in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*, 34(7), 1605-1609.

- Donati, A., Damiani, E., Domizi, R., Botticelli, L., Castagnani, R., Gabbanelli, V.,...Preiser, J.C. (2014). Glycaemic variability, infections and mortality in a medical-surgical intensive care unit. *Critical Care and Resuscitation: Journal of the Australasian Academy of Critical Care Medicine*, 16(1), 13-23.
- Dossett, L. A., Cao, H., Mowery, N. T., Dortch, M. J., Morris, J. M., y May, A. K. (2008). Blood glucose variability is associated with mortality in the surgical intensive care unit. *The American Surgeon*, 74(8), 679-685; discussion 685.
- Egi, M., Bellomo, R., Stachowski, E., French, C. J., y Hart, G. (2006). Variability of blood glucose concentration and short-term mortality in critically ill patients. *Anesthesiology*, 105(2), 244-252.
- Engler, P. A., Ramsey, S. E., y Smith, R. J. (2013). Alcohol use of diabetes patients: the need for assessment and intervention. *Acta Diabetologica*, 50(2), 93-99.
- Esposito, K., Giugliano, D., Nappo, F., Marfella, R., y Campanian Postprandial Hyperglycemia Study Group. (2004). Regression of carotid atherosclerosis by control of postprandial hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus. *Circulation*, 110(2), 214-219.
- Facchini, F. S., Hollenbeck, C. B., Jeppesen, J., Chen, Y. D., y Reaven, G. M. (1992). Insulin resistance and cigarette smoking. *Lancet (London, England)*, 339(8802), 1128-1130.

- Farrokhi, F., Chandra, P., Smiley, D., Pasquel, F. J., Peng, L., Newton, C. A., y Umpierrez, G. E. (2014). Glucose variability is an independent predictor of mortality in hospitalized patients treated with total parenteral nutrition. *Endocrine Practice: Official Journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*, 20(1), 41-45.
- Fiallo-Scharer, R., y Diabetes Research in Children Network Study Group. (2005). Eight-point glucose testing versus the continuous glucose monitoring system in evaluation of glycemic control in type 1 diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 90(6), 3387-3391.
- Field, J. B., Williams, H. E., y Mortimore, G. E. (1963). Studies on the mechanism of ethanol induced hypoglycemia. *Journal of Clinical Investigation*, 42(4), 497-506.
- Frontoni, S., Di Bartolo, P., Avogaro, A., Bosi, E., Paolisso, G., y Ceriello, A. (2013). Glucose variability: An emerging target for the treatment of diabetes mellitus. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 102(2), 86-95.
- García Jaramillo, M. A. (2011). *Prediction of postprandial blood glucose under intra-patient variability and uncertainty and its use in the design of insulin dosing strategies for type 1 diabetic patients*. (Tesis doctoral) Universitat de Girona, España.

- García López, J. M., González Rodríguez, M., Pazos Couselo, M., Gude, F., Prieto Tenreiro, A., y Casanueva, F. (2013). Should the Amounts of Fat and Protein Be Taken into Consideration to Calculate the Lunch Prandial Insulin Bolus? Results from a Randomized Crossover Trial. *Diabetes Technology & Therapeutics*, 15(2), 166-171.
- Gimeno Orna, J. A., Castro Alonso, F. J., Boned Juliani, B., y Lou Arnal, L. M. (2003). Fasting plasma glucose variability as a risk factor of retinopathy in Type 2 diabetic patients. *Journal of Diabetes and Its Complications*, 17(2), 78-81.
- González Rodríguez M. (2015) *Efecto de los nutrientes en la respuesta glucémica posprandial. Estudio en una población adulta no diabética*. (Tesis doctoral). Universidad de Santiago de Compostela, España
- Gordin, D., Rönnback, M., Forsblom, C., Mäkinen, V., Saraheimo, M., y Groop, P.H. (2008). Glucose variability, blood pressure and arterial stiffness in type 1 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 80(3), e4-7.
- Group TDC and CTR. (1995). The relationship of glycemic exposure (HbA1c) to the risk of development and progression of retinopathy in the diabetes control and complications trial. *Diabetes*, 44(8), 968-983.
- Gude, F., Díaz Vidal, P., Rúa Pérez, C., Alonso Sampedro, M., Fernández Merino, C., Rey García, J.,...Gonzalez Quintela, A. (2017). Glycemic Variability and Its Association With Demographics and Lifestyles in a General Adult Population. *Journal of Diabetes Science and Technology*, 11(4), 780-790.

- Guerra, S. (2012). *Clinical risk measure for variability analysis and real-time prevention of hyper/hypo-glycaemic episodes from continuous glucose monitoring time-series*. (Tesis doctoral) University of Padova, Italy
- Hätönen, K. A., Virtamo, J., Eriksson, J. G., Sinkko, H. K., Sundvall, J. E., y Valsta, L. M. (2011). Protein and fat modify the glycaemic and insulinaemic responses to a mashed potato-based meal. *The British Journal of Nutrition*, 106(2), 248-253.
- Healy, G. N., Dunstan, D. W., Salmon, J., Cerin, E., Shaw, J. E., Zimmet, P. Z., y Owen, N. (2007). Objectively measured light-intensity physical activity is independently associated with 2-h plasma glucose. *Diabetes Care*, 30(6), 1384-1389.
- Heinemann, L. (2008). Measuring glucose concentrations: daily practice, current and future developments. *Journal of Diabetes Science and Technology*, 2(4), 710-717.
- Heinemann, L., y Freckmann, G. (2015). CGM Versus FGM; or, Continuous Glucose Monitoring Is Not Flash Glucose Monitoring. *Journal of Diabetes Science and Technology*, 9(5), 947-950.
- Hermanides, J., Vriesendorp, T. M., Bosman, R. J., Zandstra, D. F., Hoekstra, J. B., y Devries, J. H. (2010). Glucose variability is associated with intensive care unit mortality. *Critical Care Medicine*, 38(3), 838-842.

- Hermanns, N., Scheff, C., Kulzer, B., Weyers, P., Pauli, P., Kubiak, T., y Haak, T. (2007). Association of glucose levels and glucose variability with mood in type 1 diabetic patients. *Diabetologia*, 50(5), 930-933.
- Hill, N. R., Hindmarsh, P. C., Stevens, R. J., Stratton, I. M., Levy, J. C., y Matthews, D. R. (2007). A method for assessing quality of control from glucose profiles. *Diabetic Medicine: A Journal of the British Diabetic Association*, 24(7), 753-758.
- Hill, N. R., Oliver, N. S., Choudhary, P., Levy, J. C., Hindmarsh, P., y Matthews, D. R. (2011). Normal reference range for mean tissue glucose and glycemic variability derived from continuous glucose monitoring for subjects without diabetes in different ethnic groups. *Diabetes Technology & Therapeutics*, 13(9), 921-928.
- Hirsch, I. B., y Brownlee, M. (2005). Should minimal blood glucose variability become the gold standard of glycemic control?. *Journal of Diabetes and Its Complications*, 19(3), 178-181.
- Hoelzel, W., Weykamp, C., Jeppsson, J.O., Miedema, K., Barr, J. R., Goodall, I.,...IFCC Working Group on HbA1c Standardization. (2004). IFCC reference system for measurement of hemoglobin A1c in human blood and the national standardization schemes in the United States, Japan, and Sweden: a method-comparison study. *Clinical Chemistry*, 50(1), 166-174.
- International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 8th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2017. <http://www.diabetesatlas.org>

- Janssen, M. M., Snoek, F. J., de Jongh, R. T., Casteleijn, S., Devillé, W., y Heine, R. J. (2000). Biological and behavioural determinants of the frequency of mild, biochemical hypoglycaemia in patients with Type 1 diabetes on multiple insulin injection therapy. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 16(3), 157-163.
- Jones, S. C., Saunders, H. J., Qi, W., y Pollock, C. A. (1999). Intermittent high glucose enhances cell growth and collagen synthesis in cultured human tubulointerstitial cells. *Diabetologia*, 42(9), 1113-1119.
- Jun, J. E., Jin, S. M., Baek, J., Oh, S., Hur, K. Y., Lee, M. S., y Kim, J. H. (2015). The association between glycemic variability and diabetic cardiovascular autonomic neuropathy in patients with type 2 diabetes. *Cardiovascular Diabetology*, 14, 70.
- Jung, H. S. (2015). Clinical Implications of Glucose Variability: Chronic Complications of Diabetes. *Endocrinology and Metabolism*, 30(2), 167.
- Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. (2010). Variation of Interstitial Glucose Measurements Assessed by Continuous Glucose Monitors in Healthy, Nondiabetic Individuals. *Diabetes Care*, 33(6), 1297-1299.
- Kapitza, C., Hövelmann, U., Nosek, L., Kurth, H.J., Essenpreis, M., y Heinemann, L. (2010). Continuous glucose monitoring during exercise in patients with type 1 diabetes on continuous subcutaneous insulin infusion. *Journal of Diabetes Science and Technology*, 4(1), 123-131.

- Karakelides, H., Irving, B. A., Short, K. R., O'Brien, P., y Nair, K. S. (2010). Age, Obesity, and Sex Effects on Insulin Sensitivity and Skeletal Muscle Mitochondrial Function. *Diabetes*, 59(1), 89-97.
- Kiechl, S., Willeit, J., Poewe, W., Egger, G., Oberhollenzer, F., Muggeo, M., y Bonora, E. (1996). Insulin sensitivity and regular alcohol consumption: large, prospective, cross sectional population study (Bruneck study). *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 313(7064), 1040-1044.
- Kilpatrick, E. S., Rigby, A. S., y Atkin, S. L. (2008). A1C variability and the risk of microvascular complications in type 1 diabetes: data from the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care*, 31(11), 2198-2202.
- Kilpatrick, E. S., Rigby, A. S., y Atkin, S. L. (2009). Effect of glucose variability on the long-term risk of microvascular complications in type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 32(10), 1901-1903.
- Kilpatrick, E. S., Rigby, A. S., y Atkin, S. L. (2007). The Effect of Glucose Variability on the Risk of Microvascular Complications in Type 1 Diabetes: Response to the Diabetes Research in Children Network (DirecNet) Study Group, Service and O'Brien, and Monnier et al. *Diabetes Care*, 30(1), 187-188.
- Kilpatrick, E. S., Rigby, A. S., Goode, K., y Atkin, S. L. (2007). Relating mean blood glucose and glucose variability to the risk of multiple episodes of hypoglycaemia in type 1 diabetes. *Diabetologia*, 50(12), 2553-2561.

- Kim, S. J., y Kim, D. J. (2012). Alcoholism and Diabetes Mellitus. *Diabetes & Metabolism Journal*, 36(2), 108.
- Klonoff, D. C. (2005). Continuous glucose monitoring: roadmap for 21st century diabetes therapy. *Diabetes Care*, 28(5), 1231-1239.
- Klonoff, D. C. (1999). FDA approves new Glucose Monitoring System. *Diabetes Technology & Therapeutics*, 1(3), 349.
- Klonoff, D. C., Buckingham, B., Christiansen, J. S., Montori, V. M., Tamborlane, W. V., Vigersky, R. A.,...Endocrine Society. (2011). Continuous glucose monitoring: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 96(10), 2968-2979.
- Kovatchev, B. P., Cox, D. J., Farhy, L. S., Straume, M., Gonder-Frederick, L., y Clarke, W. L. (2000). Episodes of severe hypoglycemia in type 1 diabetes are preceded and followed within 48 hours by measurable disturbances in blood glucose. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 85(11), 4287-4292.
- Kovatchev, B. P., Cox, D. J., Gonder-Frederick, L. A., Young-Hyman, D., Schlundt, D., y Clarke, W. (1998). Assessment of risk for severe hypoglycemia among adults with IDDM: validation of the low blood glucose index. *Diabetes Care*, 21(11), 1870-1875.

- Kovatchev, B. P., Cox, D. J., Kumar, A., Gonder-Frederick, L., y Clarke, W. L. (2003). Algorithmic evaluation of metabolic control and risk of severe hypoglycemia in type 1 and type 2 diabetes using self-monitoring blood glucose data. *Diabetes Technology & Therapeutics*, 5(5), 817-828.
- Kovatchev, B. P., Otto, E., Cox, D., Gonder-Frederick, L., y Clarke, W. (2006). Evaluation of a new measure of blood glucose variability in diabetes. *Diabetes Care*, 29(11), 2433-2438.
- Krinsley, J. S. (2008). Glycemic variability: a strong independent predictor of mortality in critically ill patients. *Critical Care Medicine*, 36(11), 3008-3013.
- Krinsley, J. S., Egi, M., Kiss, A., Devendra, A. N., Schuetz, P., Maurer, P. M.,... Bellomo, R. (2013). Diabetic status and the relation of the three domains of glycemic control to mortality in critically ill patients: an international multicenter cohort study. *Critical Care (London, England)*, 17(2), R37.
- Lachin, J. M., Bebu, I., Bergenstal, R. M., Pop-Busui, R., Service, F. J., Zinman, B., y Nathan, D. M. (2017). Association of Glycemic Variability in Type 1 Diabetes With Progression of Microvascular Outcomes in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care*, 40(6), 777-783.
- Lachin, J. M., Genuth, S., Nathan, D. M., Zinman, B., Rutledge, B. N., y DCCT/EDIC Research Group. (2008). Effect of glycemic exposure on the risk of microvascular complications in the diabetes control and complications trial - revisited. *Diabetes*, 57(4), 995-1001.

- Lawler, P. R., y Mora, S. (2014). Moving beyond mean glycemia: 1,5-anhydroglucitol and microvascular complications of diabetes. *Clinical Chemistry*, 60(11), 1359-1361.
- Manohar, C., Levine, J. A., Nandy, D. K., Saad, A., Dalla Man, C., McCrady-Spitzer, S. K.,...Kudva, Y. C. (2012). The effect of walking on postprandial glycemic excursion in patients with type 1 diabetes and healthy people. *Diabetes Care*, 35(12), 2493-2499.
- McDonnell, C. M., Donath, S. M., Vidmar, S. I., Werther, G. A., y Cameron, F. J. (2005). A novel approach to continuous glucose analysis utilizing glycemic variation. *Diabetes Technology & Therapeutics*, 7(2), 253-263.
- Mendez, C. E., Mok, K. T., Ata, A., Tanenberg, R. J., Calles-Escandon, J., y Umpierrez, G. E. (2013). Increased glycemic variability is independently associated with length of stay and mortality in noncritically ill hospitalized patients. *Diabetes Care*, 36(12), 4091-4097.
- Menéndez Torre, E., Tartón García, T., Ortega Millán, C., Fornos Pérez, J. A., García Mayor, R., y López Fernández, M. L. (2012). Recomendaciones 2012 de la Sociedad Española de Diabetes sobre la utilización de tiras reactivas para la medición de la glucemia capilar en personas con diabetes. *Avances en Diabetología*, 28(1), 3-9.
- Meyfroidt, G., Keenan, D. M., Wang, X., Wouters, P. J., Veldhuis, J. D., y Van den Berghe, G. (2010). Dynamic characteristics of blood glucose time series during the course of critical illness: effects of intensive insulin therapy and relative association with mortality. *Critical Care Medicine*, 38(4), 1021-1029.

- Meynaar, I. A., Eslami, S., Abu-Hanna, A., van der Voort, P., de Lange, D. W., y de Keizer, N. (2012). Blood glucose amplitude variability as predictor for mortality in surgical and medical intensive care unit patients: a multicenter cohort study. *Journal of Critical Care*, 27(2), 119-124.
- Mi, S.H., Su, G., Li, Z., Yang, H.X., Zheng, H., Tao, H.,... Tian, L. (2012). Comparison of glycemic variability and glycosylated hemoglobin as risk factors of coronary artery disease in patients with undiagnosed diabetes. *Chinese Medical Journal*, 125(1), 38-43.
- Mikus, C. R., Oberlin, D. J., Libla, J. L., Taylor, A. M., Booth, F. W., y Thyfault, J. P. (2012). Lowering physical activity impairs glycemic control in healthy volunteers. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 44(2), 225-231.
- Mo, Y., Zhou, J., Li, M., Wang, Y., Bao, Y., Ma, X.,... Jia, W. (2013). Glycemic variability is associated with subclinical atherosclerosis in Chinese type 2 diabetic patients. *Cardiovascular Diabetology*, 12(1), 15.
- Molnar, G. D., Taylor, W. F., y Ho, M. M. (1972). Day-to-day variation of continuously monitored glycaemia: a further measure of diabetic instability. *Diabetologia*, 8(5), 342-348.
- Monnier, L., y Colette, C. (2008). Glycemic variability: should we and can we prevent it? *Diabetes Care*, 31 Suppl 2, S150-154.

- Monnier, L., Colette, C., Mas, E., Michel, F., Cristol, J. P., Boegner, C., y Owens, D. R. (2010). Regulation of oxidative stress by glycaemic control: evidence for an independent inhibitory effect of insulin therapy. *Diabetologia*, 53(3), 562-571.
- Monnier, L., Mas, E., Ginet, C., Michel, F., Villon, L., Cristol, J.-P., y Colette, C. (2006). Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. *JAMA*, 295(14), 1681-1687.
- Monnier, L., Wojtusciszyn, A., Colette, C., y Owens, D. (2011). The contribution of glucose variability to asymptomatic hypoglycemia in persons with type 2 diabetes. *Diabetes Technology & Therapeutics*, 13(8), 813-818.
- Morrow, J. D., Hill, K. E., Burk, R. F., Nammour, T. M., Badr, K. F., y Roberts, L. J. (1990). A series of prostaglandin F₂-like compounds are produced in vivo in humans by a non-cyclooxygenase, free radical-catalyzed mechanism. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 87(23), 9383-9387.
- Murata, G. H., Hoffman, R. M., Shah, J. H., Wendel, C. S., y Duckworth, W. C. (2004). A probabilistic model for predicting hypoglycemia in type 2 diabetes mellitus: The Diabetes Outcomes in Veterans Study (DOVES). *Archives of Internal Medicine*, 164(13), 1445-1450.
- Muggeo, M., Verlato, G., Bonora, E., Zoppini, G., Corbellini, M., y de Marco, R. (1997). Long-term instability of fasting plasma glucose, a novel predictor of cardiovascular mortality in elderly patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: the Verona Diabetes Study. *Circulation*, 96(6), 1750-1754.

- Nomura, K., Saitoh, T., Kim, G. U., y Yamanouchi, T. (2011). Glycemic Profiles of Healthy Individuals with Low Fasting Plasma Glucose and HbA1c. *ISRN Endocrinology*, 2011, 1-6.
- Oliver, N. S., Toumazou, C., Cass, A. E. G., y Johnston, D. G. (2009). Glucose sensors: a review of current and emerging technology. *Diabetic Medicine: A Journal of the British Diabetic Association*, 26(3), 197-210.
- Parramón, M. (2004). Particularidades de la medición de la glucemia capilar: aspectos técnicos, clínicos y legales. *Endocrinología y Nutrición*, 51(7), 433-439.
- Pazos Couselo M. (2014) *Variabilidad glucémica y envejecimiento: Estudio de la monitorización continua de Glucosa intersticial en Diabetes Mellitus tipo 2*. (Tesis doctoral). Universidad de Santiago de Compostela, España
- Penckofer, S., Quinn, L., Byrn, M., Ferrans, C., Miller, M., y Strange, P. (2012). Does glycemic variability impact mood and quality of life? *Diabetes Technology & Therapeutics*, 14(4), 303-310.
- Qu, Y., Jacober, S. J., Zhang, Q., Wolka, L. L., y DeVries, J. H. (2012). Rate of hypoglycemia in insulin-treated patients with type 2 diabetes can be predicted from glycemic variability data. *Diabetes Technology & Therapeutics*, 14(11), 1008-1012.

- Quagliaro, L., Piconi, L., Assaloni, R., Martinelli, L., Motz, E., y Ceriello, A. (2003). Intermittent high glucose enhances apoptosis related to oxidative stress in human umbilical vein endothelial cells: the role of protein kinase C and NAD(P)H-oxidase activation. *Diabetes*, 52(11), 2795-2804.
- Rake, A. J., Srinivasan, V., Nadkarni, V., Kaptan, R., y Newth, C. J. L. (2010). Glucose variability and survival in critically ill children: allostasis or harm? *Pediatric Critical Care Medicine: A Journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*, 11(6), 707-712.
- Richardson, T., Weiss, M., Thomas, P., y Kerr, D. (2005). Day After the Night Before: Influence of evening alcohol on risk of hypoglycemia in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 28(7), 1801-1802.
- Rigby, R. A., y Stasinopoulos, D. M. (2005). Generalized additive models for location, scale and shape (with discussion). *Journal of the Royal Statistical Society: Series C (Applied Statistics)*, 54(3), 507-554.
- Roberts, L. J., y Morrow, J. D. (2000). Measurement of F(2)-isoprostanes as an index of oxidative stress in vivo. *Free Radical Biology & Medicine*, 28(4), 505-513.
- Rodbard, D. (2012). Hypo and hyperglycemia in relation to the mean, standard deviation, coefficient of variation, and nature of the glucose distribution. *Diabetes Technology & Therapeutics*, 14(10), 868-876.

- Rodbard, D. (2016). Continuous Glucose Monitoring: A Review of Successes, Challenges, and Opportunities. *Diabetes Technology & Therapeutics*, 18(S2), S2-3-S2-13.
- Rodríguez Segade, S., Rodríguez, J., García López, J. M., Casanueva, F. F., y Camiña, F. (2012). Intrapersonal HbA1c variability and the risk of progression of nephropathy in patients with Type 2 diabetes: HbA1c variability and risk of nephropathy. *Diabetic Medicine*, 29(12), 1562-1566.
- Rönnemaa, T., Rönnemaa, E. M., Puukka, P., Pyörälä, K., y Laakso, M. (1996). Smoking is independently associated with high plasma insulin levels in nondiabetic men. *Diabetes Care*, 19(11), 1229-1232.
- Ruíz de Adana, M.S., Domínguez-López, M., Tapia, M. J., de la Higuera, M., González, S., y Soriguer, F. (2008). ¿Cómo cuantificar la variabilidad glucémica? *Avances en diabetología*, 24(1):77–81.
- Ryan, E. A., Shandro, T., Green, K., Paty, B. W., Senior, P. A., Bigam, D.,... Vantyghem, M.-C. (2004). Assessment of the severity of hypoglycemia and glycemic lability in type 1 diabetic subjects undergoing islet transplantation. *Diabetes*, 53(4), 955-962.
- Sáenz Abad, D., Gimeno Orna, J. A., y Pérez Calvo, J. I. (2015). Prognostic importance of glycaemic variability on hospital mortality in patients hospitalised in Internal Medicine Departments. *Revista Clinica Espanola*, 215(9), 479-485.

- Satya Krishna, S., Kota, S., y Modi, K. (2013). Glycemic variability: Clinical implications. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 17(4), 611
- Schlichtkrull, J., Munck, O., y Jersild, M. (1964). M- value, an index for blood sugar control in Diabetics. *Ugeskrift for Laeger*, 126, 815-820.
- Sechterberger, M. K., Bosman, R. J., Oudemans-van Straaten, H. M., Siegelaar, S. E., Hermanides, J., Hoekstra, J. B. L., y De Vries, J. H. (2013). The effect of diabetes mellitus on the association between measures of glycaemic control and ICU mortality: a retrospective cohort study. *Critical Care (London, England)*, 17(2), R52.
- Service, F. J., Molnar, G. D., Rosevear, J. W., Ackerman, E., Gatewood, L. C., y Taylor, W. F. (1970). Mean amplitude of glycemic excursions, a measure of diabetic instability. *Diabetes*, 19(9), 644-655.
- Siegelaar, S. E., Barwari, T., Kulik, W., Hoekstra, J. B., y DeVries, J. H. (2011). No relevant relationship between glucose variability and oxidative stress in well-regulated type 2 diabetes patients. *Journal of Diabetes Science and Technology*, 5(1), 86-92.
- Siegelaar SE. (2011). What goes up must come down. Glucose variability and glucose control in diabetes and critical illness (Tesis doctoral). University of Amsterdam. Países bajos.
- Siegelaar, S. E., Holleman, F., Hoekstra, J. B. L., y DeVries, J. H. (2010). Glucose variability; does it matter? *Endocrine Reviews*, 31(2), 171-182.

- Siegelaar, S. E., Kerr, L., Jacober, S. J., y Devries, J. H. (2011). A decrease in glucose variability does not reduce cardiovascular event rates in type 2 diabetic patients after acute myocardial infarction: a reanalysis of the HEART2D study. *Diabetes Care*, 34(4), 855-857.
- Siegelaar, S. E., Kilpatrick, E. S., Rigby, A. S., Atkin, S. L., Hoekstra, J. B. L., y Devries, J. H. (2009). Glucose variability does not contribute to the development of peripheral and autonomic neuropathy in type 1 diabetes: data from the DCCT. *Diabetologia*, 52(10), 2229-2232.
- Siler, S. Q., Neese, R. A., Christiansen, M. P., y Hellerstein, M. K. (1998). The inhibition of gluconeogenesis following alcohol in humans. *The American Journal of Physiology*, 275(5 Pt 1), E897-907.
- Snell-Bergeon, J. K., Roman, R., Rodbard, D., Garg, S., Maahs, D. M., Schauer, I. E.,...Rewers, M. (2010). Glycaemic variability is associated with coronary artery calcium in men with Type 1 diabetes: the Coronary Artery Calcification in Type 1 Diabetes study. *Diabetic Medicine: A Journal of the British Diabetic Association*, 27(12), 1436-1442.
- Sociedad española de Diabetes. (2007). Nuevas tecnologías en el tratamiento de la diabetes 1ª ed. Editorial de la Sociedad Española de Diabetes. Madrid, España.
- Sonoda, S., Okada, Y., Mori, H., Uemura, F., Sugai, K., Hajime, M.,...Tanaka, Y. (2018). Association Between Diabetic Microangiopathies and Glycemic Variability Assessed by Continuous Glucose Monitoring. *Journal of UOEH*, 40(1), 11-18.

- Soriguer, F., Goday, A., Bosch-Comas, A., Bordiú, E., Calle-Pascual, A., Carmena, R.,... Vendrell, J. (2012). Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia*, 55(1), 88-93.
- Steiner, J., Crowell, K., y Lang, C. (2015). Impact of Alcohol on Glycemic Control and Insulin Action. *Biomolecules*, 5(4), 2223-2246.
- Su, G., Mi, S., Tao, H., Li, Z., Yang, H., Zheng, H., y Ma, C. (2011). Association of glycemic variability and the presence and severity of coronary artery disease in patients with type 2 diabetes. *Cardiovascular Diabetology*, 10, 19.
- Su, G., Mi, S., Tao, H., Li, Z., Yang, H.-X., Zheng, H.,... Tian, L. (2013). Impact of admission glycemic variability, glucose, and glycosylated hemoglobin on major adverse cardiac events after acute myocardial infarction. *Diabetes Care*, 36(4), 1026-1032.
- Su, J., Zhao, L., Zhang, X., Cai, H., Huang, H., Xu, F.,... Wang, X. (2018). HbA1c variability and diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetic patients. *Cardiovascular Diabetology*, 17(1).
- Suh, S., y Kim, J. H. (2015). Glycemic Variability: How Do We Measure It and Why Is It Important? *Diabetes & Metabolism Journal*, 39(4), 273-282.
- Sun, L., Ranawana, D. V., Leow, M. K.S., y Henry, C. J. (2014). Effect of chicken, fat and vegetable on glycaemia and insulinaemia to a white rice-based meal in healthy adults. *European Journal of Nutrition*, 53(8), 1719-1726.

- Tai, M. M. (1994). A mathematical model for the determination of total area under glucose tolerance and other metabolic curves. *Diabetes Care*, 17(2), 152-154.
- Takao, T., Ide, T., Yanagisawa, H., Kikuchi, M., Kawazu, S., y Matsuyama, Y. (2010). The effect of fasting plasma glucose variability on the risk of retinopathy in type 2 diabetic patients: retrospective long-term follow-up. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 89(3), 296-302.
- Takeishi, S., Mori, A., Hachiya, H., Yumura, T., Ito, S., Shibuya, T.,...Kawai, H. (2016). Hypoglycemia and glycemic variability are associated with mortality in non-intensive care unit hospitalized infectious disease patients with diabetes mellitus. *Journal of Diabetes Investigation*, 7(3), 429-435.
- Teraguchi, I., Imanishi, T., Ozaki, Y., Tanimoto, T., Ueyama, M., Orii, M.,...Akasaka, T. (2014). Acute-phase glucose fluctuation is negatively correlated with myocardial salvage after acute myocardial infarction. *Circulation Journal: Official Journal of the Japanese Circulation Society*, 78(1), 170-179.
- Todi, S., y Bhattacharya, M. (2014). Glycemic variability and outcome in critically ill. *Indian Journal of Critical Care Medicine: Peer-Reviewed, Official Publication of Indian Society of Critical Care Medicine*, 18(5), 285-290.
- Torimoto, K., Okada, Y., Mori, H., y Tanaka, Y. (2013). Relationship between fluctuations in glucose levels measured by continuous glucose monitoring and vascular endothelial dysfunction in type 2 diabetes mellitus. *Cardiovascular Diabetology*, 12, 1.

- Tylee, T. S., y Trence, D. L. (2012). Glycemic Variability: Looking Beyond the A1C. *Diabetes Spectrum*, 25(3), 149-153.
- Unger, J. (2012). Uncovering undetected hypoglycemic events. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, 5, 57-74.
- Van Buuren, S., y Fredriks, M. (2001). Worm plot: a simple diagnostic device for modelling growth reference curves. *Statistics in Medicine*, 20(8), 1259-1277.
- Velásquez G. (2006). Fundamentos de alimentación saludable. Medellín: Universidad de Antioquía.
- Vidal, M., y Jansà, M. (2010). Monitorización glucémica y educación terapéutica en la diabetes. *Av Diabetol*. 26(Supl.1):15–28.
- Waeschle, R. M., Moerer, O., Hilgers, R., Herrmann, P., Neumann, P., y Quintel, M. (2008). The impact of the severity of sepsis on the risk of hypoglycaemia and glycaemic variability. *Critical Care (London, England)*, 12(5), R129.
- Wang, C., Lv, L., Yang, Y., Chen, D., Liu, G., Chen, L.,...Ran, X. (2012). Glucose fluctuations in subjects with normal glucose tolerance, impaired glucose regulation and newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *Clinical Endocrinology*, 76(6), 810-815.
- Wang, X., Zhao, X., Dorje, T., Yan, H., Qian, J., y Ge, J. (2014). Glycemic variability predicts cardiovascular complications in acute myocardial infarction patients with type 2 diabetes mellitus. *International Journal of Cardiology*, 172(2), 498-500.

- Wentholt, I. M. E., Kulik, W., Michels, R. P. J., Hoekstra, J. B. L., y DeVries, J. H. (2008). Glucose fluctuations and activation of oxidative stress in patients with type 1 diabetes. *Diabetologia*, 51(1), 183-190.
- Werzowa, J., Pacini, G., Hecking, M., Fidler, C., Haidinger, M., Brath, H.,...Tura, A. (2015). Comparison of glycemic control and variability in patients with type 2 and posttransplantation diabetes mellitus. *Journal of Diabetes and Its Complications*, 29(8), 1211-1216.
- WHO. (1998). Definition, diagnosis and classification of Diabetes Mellitus and his complications. Report of a WHO consultation. Geneva: World Health Organization
- WHO. (2010). Global recommendations on physical activity for health. Geneva: World Health Organization
- Wintergerst, K. A., Buckingham, B., Gandrud, L., Wong, B. J., Kache, S., y Wilson, D. M. (2006). Association of hypoglycemia, hyperglycemia, and glucose variability with morbidity and death in the pediatric intensive care unit. *Pediatrics*, 118(1), 173-179.
- Wójcicki, J. M. (1995). «J»-index. A new proposition of the assessment of current glucose control in diabetic patients. *Hormone and Metabolic Research*, 27(1), 41-42.
- Zhang, J.-W., He, L.-J., Cao, S.-J., Yang, Q., Yang, S.-W., y Zhou, Y.-J. (2014). Effect of glycemic variability on short term prognosis in acute myocardial infarction subjects undergoing primary percutaneous coronary interventions. *Diabetologia & Metabolic Syndrome*, 6, 76.

- Zhou, J., Li, H., Ran, X., Yang, W., Li, Q., Peng, Y.,...Jia, W. (2011). Establishment of normal reference ranges for glycemic variability in Chinese subjects using continuous glucose monitoring. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*, 17(1), CR9-13.
- Zhou, J., Li, H., Ran, X., Yang, W., Li, Q., Peng, Y.,...Jia, W. (2009). Reference values for continuous glucose monitoring in Chinese subjects. *Diabetes Care*, 32(7), 1188-1193.
- Zuo, Y., Kang, Y., Yin, W., Wang, B., y Chen, Y. (2012). The association of mean glucose level and glucose variability with intensive care unit mortality in patients with severe acute pancreatitis. *Journal of Critical Care*, 27(2), 146-152.



Índice de figuras y tablas



Índice de figuras

Fig. 1	Perfiles glucémicos diferentes con misma media de glucosa	Pág. 3
Fig. 2	Molécula de glucosa	Pág. 4
Fig. 3	Mecanismo de regulación de la glucosa	Pág. 5
Fig. 4	Prevalencia estimada de DM en el mundo por áreas geográficas ajustada por edad	Pág. 6
Fig. 5	Glucómetro y tiras reactivas	Pág. 8
Fig. 6	Medidor continuo de glucosa retrospectivo	Pág. 10
Fig. 7	Monitor continuo de glucosa en tiempo real	Pág. 11
Fig. 8	Gráfico de datos obtenido mediante un CGMS	Pág. 13
Fig. 9	Sistema para el cálculo de AUC	Pág. 15
Fig. 10	Función utilizada para la obtención del GRADE	Pág. 22
Fig. 11	Localización geográfica de A Estrada	Pág. 43
Fig. 12	Piramide poblacional del municipio de A Estrada separada por sexos	Pág. 44
Fig. 13	Diagrama de flujo de la selección de pacientes	Pág. 46
Fig. 14	Diagrama de actividades del estudio	Pág. 48
Fig. 15	Zonas de inserción del sensor	Pág. 52
Fig. 16	Conexión del dispositivo al sensor	Pág. 52
Fig. 17	Informe generado por el software CareLink Ipro de Medtronic tras finalizar la CGM	Pág. 54
Fig. 18	Distribución de los valores de SD para los individuos de la muestra en función del status glucémico	Pág. 66
Fig. 19	Percentiles de referencia por edades para SD	Pág. 69
Fig. 20	Distribución de los valores de CV para los individuos de la muestra en función del status glucémico	Pág. 70
Fig. 21	Percentiles de referencia por edades para CV	Pág. 73
Fig. 22	Distribución de los valores de IQR para los individuos de la muestra en función del status glucémico.	Pág. 74
Fig. 23	Percentiles de referencia por edades para IQR	Pág. 77

Fig. 24	Distribución de los valores de AUC para los individuos de la muestra en función del status glucémico.	Pág. 78
Fig. 25	Percentiles de referencia por edades para AUC	Pág. 81
Fig. 26	Distribución de los valores de M-Value para los individuos de la muestra en función del status glucémico.	Pág. 82
Fig. 27	Percentiles de referencia por edades para M-Value	Pág. 85
Fig. 28	Distribución de los valores de J-index para los individuos de la muestra en función del status glucémico.	Pág. 86
Fig. 29	Percentiles de referencia por edades para J-index	Pág. 89
Fig. 30	Distribución de los valores de MAGE para los individuos de la muestra en función del status glucémico.	Pág. 90
Fig. 31	Percentiles de referencia por edades para MAGE	Pág. 93
Fig. 32	Distribución de los valores de MAG para los individuos de la muestra en función del status glucémico.	Pág. 94
Fig. 33	Percentiles de referencia por edades para MAG	Pág. 97
Fig. 34	Distribución de los valores de ADRR para los individuos de la muestra en función del status glucémico	Pág. 98
Fig. 35	Percentiles de referencia por edades para ADRR	Pág. 101
Fig. 36	Distribución de los valores de GRADE para los individuos de la muestra en función del status glucémico	Pág. 102
Fig. 37	Percentiles de referencia por edades para GRADE	Pág. 105
Fig. 38	Distribución de los valores de MODD para los individuos de la muestra en función del status glucémico	Pág. 106
Fig. 39	Percentiles de referencia por edades para MODD	Pág. 109
Fig. 40	Distribución de los valores de CONGA para los individuos de la muestra en función del status glucémico	Pág. 110
Fig. 41	Percentiles de referencia por edades para CONGA	Pág. 113
Fig. 42	Distribución de los valores de LI para los individuos de la muestra en función del status glucémico	Pág. 114
Fig. 43	Percentiles de referencia por edades para LI	Pág. 117

Índice de tablas.

Tabla 1	Control glucémico en función de los valores de M-value	Pág. 17
Tabla 2	Control glucémico en función de los valores de J-Index	Pág. 18
Tabla 3	Contribución relativa al GRADE de los distintos episodios glucémicos	Pág. 22
Tabla 4	Valores de LBGI y su relación con el riesgo de hipoglucemia	Pág. 24
Tabla 5	Valores de HBGI y su relación con el riesgo de hiperglucemia	Pág. 24
Tabla 6	Estratificación de los pacientes por grupos de edad	Pág. 61
Tabla 7	Estratificación de los pacientes en función de su IMC	Pág. 62
Tabla 8	Distribución de los diferentes hábitos de vida entre los participantes del estudio	Pág. 62
Tabla 9	Calorías totales consumidas en la dieta y porcentaje de macronutrientes que componen la misma.	Pág. 63
Tabla 10	Clasificación de los participantes en función de su status glucémico.	Pág. 63
Tabla 11	Distribución de la edad, el sexo, el IMC y los hábitos de vida en los sujetos de la muestra, segmentados en función de su status glucémico	Pág. 64
Tabla 12	Calorías totales consumidas en la dieta y porcentaje de macronutrientes que componen la misma.	Pág. 65
Tabla 13	Valores medios de SD y percentiles de SD para los individuos de la muestra en función de su status glucémico.	Pág. 66
Tabla 14	Valores medios de SD y distintos percentiles para los individuos normoglucémicos de la muestra en función de las distintas variables categóricas estudiadas	Pág. 67
Tabla 15	Resultados del análisis multivariante para SD	Pág. 68
Tabla 16	Percentiles de referencia por edades para SD	Pág. 69
Tabla 17	Valores medios de CV y percentiles de CV para los individuos de la muestra en función de su status glucémico.	Pág. 70
Tabla 18	Valores medios de CV y distintos percentiles para los individuos normoglucémicos de la muestra en función de las distintas variables categóricas estudiadas	Pág. 71
Tabla 19	Resultados del análisis multivariante para CV	Pág. 72
Tabla 20	Percentiles de referencia por edades para CV	Pág. 73
Tabla 21	Valores medios de IQR y percentiles de IQR para los individuos de la muestra en función de su status glucémico.	Pág. 74

Tabla 22	Valores medios de IQR y distintos percentiles para los individuos normoglucémicos de la muestra en función de las distintas variables categóricas estudiadas	Pág. 75
Tabla 23	Resultado del análisis multivariante para IQR	Pág. 76
Tabla 24	Percentiles de referencia por edades para IQR	Pág. 77
Tabla 25	Valores medios de AUC y percentiles de AUC para los individuos de la muestra en función de su status glucémico.	Pág. 78
Tabla 26	Valores medios de AUC y distintos percentiles para los individuos normoglucémicos de la muestra en función de las distintas variables categóricas estudiadas	Pág. 79
Tabla 27	Resultado del análisis multivariante para AUC	Pág. 80
Tabla 28	Percentiles de referencia por edades para AUC	Pág. 81
Tabla 29	Valores medios de M-Value y percentiles de M-Value para los individuos de la muestra en función de su status glucémico.	Pág. 82
Tabla 30	Valores medios de M-Value y distintos percentiles para los individuos normoglucémicos de la muestra en función de las distintas variables categóricas estudiadas	Pág. 83
Tabla 31	Resultados del análisis multivariante para M-Value	Pág. 84
Tabla 32	Percentiles de referencia por edades para M-Value.	Pág. 85
Tabla 33	Valores medios de J-index y percentiles de J-index para los individuos de la muestra en función de su status glucémico.	Pág. 86
Tabla 34	Valores medios de J-index y distintos percentiles para los individuos normoglucémicos de la muestra en función de las distintas variables categóricas estudiadas	Pág. 87
Tabla 35	Resultados del análisis multivariante para J-index	Pág. 88
Tabla 36	Percentiles de referencia por edades para J-Index	Pág. 89
Tabla 37	Valores medios de MAGE y percentiles de MAGE para los individuos de la muestra en función de su status glucémico.	Pág. 90
Tabla 38	Valores medios de MAGE y distintos percentiles para los individuos normoglucémicos de la muestra en función de las distintas variables categóricas estudiadas	Pág. 91
Tabla 39	Resultados del análisis multivariante para MAGE	Pág. 92
Tabla 40	Percentiles de referencia por edades para MAGE	Pág. 93
Tabla 41	Valores medios de MAG y percentiles de MAG para los individuos de la muestra en función de su status glucémico	Pág. 94

Tabla 42	Valores medios de MAG y distintos percentiles para los individuos normoglucémicos de la muestra en función de las distintas variables categóricas estudiadas	Pág. 95
Tabla 43	Resultados del análisis multivariante para MAG	Pág. 96
Tabla 44	Percentiles de referencia por edades para MAG	Pág. 97
Tabla 45	Valores medios de ADRR y percentiles de ADRR para los individuos de la muestra en función de su status glucémico	Pág. 98
Tabla 46	Valores medios de ADRR y distintos percentiles para los individuos normoglucémicos de la muestra en función de las distintas variables categóricas estudiadas	Pág. 99
Tabla 47	Resultados del análisis multivariante para ADRR	Pág. 100
Tabla 48	Percentiles de referencia por edades para ADRR.	Pág. 101
Tabla 49	Valores medios de GRADE y percentiles de GRADE para los individuos de la muestra en función de su status glucémico	Pág. 102
Tabla 50	Valores medios de GRADE y distintos percentiles para los individuos normoglucémicos de la muestra en función de las distintas variables categóricas estudiadas	Pág. 103
Tabla 51	Resultado del análisis multivariante para GRADE	Pág. 104
Tabla 52	Percentiles de referencia por edades para GRADE	Pág. 105
Tabla 53	Valores medios de MODD y percentiles de MODD para los individuos de la muestra en función de su status glucémico	Pág. 106
Tabla 54	Valores medios de MODD y distintos percentiles para los individuos normoglucémicos de la muestra en función de las distintas variables categóricas estudiadas	Pág. 107
Tabla 55	Resultados del análisis multivariante para MODD	Pág. 108
Tabla 56	Percentiles de referencia por edades para MODD	Pág. 109
Tabla 57	Valores medios de CONGA y percentiles de CONGA para los individuos de la muestra en función de su status glucémico	Pág. 110
Tabla 58	Valores medios de CONGA y distintos percentiles para los individuos normoglucémicos de la muestra en función de las distintas variables categóricas estudiadas	Pág. 111
Tabla 59	Resultados del análisis multivariante para CONGA	Pág. 112
Tabla 60	Percentiles de referencia por edades para CONGA.	Pág. 113
Tabla 61	Valores medios de LI y percentiles de LI para los individuos de la muestra en función de su status glucémico.	Pág. 114

Tabla 62	Valores medios de LI y distintos percentiles para los individuos normoglucémicos de la muestra en función de las distintas variables categóricas estudiadas	Pág. 115
Tabla 63	Resultados del análisis multivariante para LI	Pág. 116
Tabla 64	Percentiles de referencia por edades para LI	Pág. 117
Tabla 65	Correlación entre los distintos índices de VG	Pág. 118
Tabla 66	Comparativa entre los diferentes estudios sobre VG llevados a cabo sobre individuos no diabéticos.	Pág. 121
Tabla 67	Valores medios para los índices de VG obtenidos en los diferentes estudios realizados sobre una muestra de individuos no diabéticos.	Pág. 123
Tabla 68	Resumen de la asociación existente entre las variables estudiadas y los índices de VG	Pág. 126





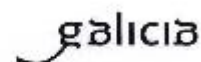
Anexos





XUNTA DE GALICIA
CONSELLERÍA DE SANIDADE
 Secretaría Xeral

Comité Ético de Investigación Clínica de Galicia
 Edificio Administrativo de San Lázaro
 15181 SAN LÁZARO DE COMPOSTELA
 Tlf: 881 544425 Fax: 881 541824
 ceic@sergas.es



DICTAMEN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA DE GALICIA

Paula M. López Vázquez, Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica de Galicia

CERTIFICA:

Que este Comité evaluó en su reunión del día 26/04/2012 el estudio:

Título: Niveles de hemoglobina glicosilada y gap de glicación en relación con estilos de vida y las enfermedades prevalentes en la población general adulta

Promotor: Francisco Gude Sampedro

Código de Registro CEIC de Galicia: 2012/025

Y que este Comité de conformidad con sus Procedimientos Normalizados de Trabajo y tomando en cuenta los requisitos éticos, metodológicos y legales exigibles a los estudios de investigación con seres humanos, sus muestras o registros, emite un **DICTAMEN FAVORABLE** al estudio propuesto y que se llevará a cabo en:

Centros	Investigadores principal y colaborador
C.H. Universitario de Santiago	Francisco Gude Sampedro
C.S. A Estrada	Juan José Sánchez Castro

En Santiago de Compostela a 03 de mayo de 2012

La Secretaria

Paula M. López Vázquez




```

# 13-11-2014, Function to extract glycemic variability indices from csv files
# index(data, d, n)
# Arguments
# data is a database with covariates: id (identification), day (1, 2, 3, ...), Glucose (mg/dl)
# d, time (in min) between two consecutive glucose measurements
# n, for CONGAn estimation (at 1, 2, ... hours)

index <- function(data, d, n) {
  glucosemg <- data$Glucose
  day <- data$day
  id <- unique(data$id)
  glucose <- glucosemg/18
  N <- length(glucose)
  m <- length(table(day)) # number of monitoring days
  Th <- 24*m             # total time in hours
  # number of observations in 1 hour
  K <- dim(data[day == 1, ])[1]
  dat <- cbind(c(1:N), data)
  colnames(dat)[1] <- "num" ; orden <- dat$num

  sd <- tapply(dat$glucose, dat$day, sd) # SD for each day
  IGV <- 120                             # Ideal glucose value
  MG <- mean(glucosemg)
  SD <- sd(glucosemg)
  CV <- 100*SD/MG
  IQR <- IQR(glucosemg)

  M <- mean(abs(10*log10(glucosemg/IGV))^3) +
        (max(glucosemg)-min(glucosemg))/20 # M-value

  J <- 0.001*(MG + SD)^2 # J-Index (mg/dl)
  # J <- 0.324*(MG + SD)^2 # J-Index (mmol/l)

  FG <- 1.509*((log(glucosemg))^1.084 - 5.381)
  rl <- ifelse(FG < 0, 10*FG^2, 0)
  rh <- ifelse(FG > 0, 10*FG^2, 0)

  LBGI <- 1/N*sum(rl) # Low Blood Glucose Index
  HBGI <- 1/N*sum(rh) # High Blood Glucose Index

  LR = HR = NULL
  for (i in 1:m) {
    LR <- max(rl[day == i])
    HR <- max(rh[day == i])
  }
  ADRR <- 1/m*sum(LR + HR) # Average Daily Risk Ratio
  HYPO <- 100*mean((glucosemg < 70)) # Hypoglycaemia (%)
  HYPER <- 100*mean((glucosemg > 140)) # Hyperglycaemia (%)
  LI <- sum((glucose[1:N-1] - glucose[2:N])^2)/d # Lability Index

```

Anexo 2

```
# Glycemia Risk Assessment Diabetes Equation Score
GRADE <- median(425*(log10(log10(glucose)) + 0.16)^2)

# Continuous Overall Glycemic Action
CONGA <- sd(glucose[(n+1):N] - glucose[1:(N-n)])

# Mean of Daily Differences
MODD <- sum(abs(glucose[(n+1):N] - glucose[(1+K):N])) / (K*m-1)

# Area under the curve
AUC <- (1/2*5*sum(glucosemg[1:N-1] + glucosemg[2:N])) / (m*24*60)

# MAG
m <- length(table(day)) # number of monitoring days
T<-m*24 #Tempo total (en h)
for( i in 1:n-1){
MAG<-sum(abs(glumol[i]-glumol[i+1]))/T
}
MAG

# Mean Amplitude of Glycemic Excursions
infl = maxi = mini = dif = downs = NULL
for( i in 2:(N - 1)) {
  if ((glucosemg[i] - glucosemg[i - 1]) * (glucosemg[i + 1] - glucosemg[i]) <= 0) {
    infl = c(infl, i)}
}
infl <- c(infl,N)
eps <- 8
n_infl <- length(infl)
for( j in 1:(n_infl)) {
  l1 <- (infl[j] - eps):(infl[j] + eps)
  l <- subset(l1, l1 <= max(infl) & 0 < l1)
  if (max(glucosemg[l]) == glucosemg[infl[j]] |
      min(glucosemg[l]) == glucosemg[infl[j]]) {
    maxi = c(maxi, infl[j])
    mini = c(mini, infl[j])
  }
}
mm <- c(sort(c(maxi, mini)), infl[n_infl])
def <- ifelse(glucosemg[mm[1:(length(mm)-1)]] == glucosemg[mm[2:length(mm)]]),
             NA, mm[1:length(mm)-1])
def <- c(subset(def, def != "NA"), infl[n_infl])
for( k in 1:m) {
  ii <- day[def] == k
  deff = def[ii]
  diff = NULL
  for( j in 1:length(deff)) {
    diff <- c(diff, glucosemg[deff[j]] - glucosemg[def[j + 1]])
  }
}
downs <- c(downs, (subset(diff, diff > 0 & diff > sd(k)))
```

```
}  
MAGE <- sum(downs)/length(downs)  
  
values <- round(c(id, MG, SD, CV, IQR, M, AdM, J, LBGI, HBGI, ADRR,  
  HYPO, HYPER, LI, MAG, GRADE, MAGE, CONGA, MODD, AUC), 6)  
  
return(values)  
}
```





Original Article

Glycemic Variability and Its Association With Demographics and Lifestyles in a General Adult Population

Journal of Diabetes Science and Technology
2017, Vol. 11(4) 793–799
© 2016 Diabetes Technology Society
Reprints and permissions:
sagepub.com/journalsPermissions.nav
DOI: 10.1177/1932296816682031
journals.sagepub.com/home/dts




Francisco Gude, MD, PhD¹, Pablo Díaz-Vidal, MPH¹,
Cintia Rúa-Pérez, MPH^{1,2}, Manuela Alonso-Sampedro, PhD^{1,3},
Carmen Fernández-Merino, MD, PhD⁴, Jesús Rey-García, MD⁴,
Carmen Cadarso-Suárez, PhD², Marcos Pazos-Couselo, PhD⁵,
José Manuel García-López, MD, PhD⁵,
and Arturo Gonzalez-Quintela, MD, PhD³

Abstract

Objective: The objective was to investigate glycemic variability indices in relation to demographic factors and common environmental lifestyles in a general adult population.

Methods: The A Estrada Glycation and Inflammation Study is a cross-sectional study covering 1516 participants selected by sampling of the population aged 18 years and over. A subsample of 622 individuals participated in the Glycation project, which included continuous glucose monitoring procedures. Five glycemic variability indices were analyzed, that is, SD, MAGE, MAG, CONGA1, and MODD.

Results: Participants had a mean age of 48 years, 62% were females, and 12% had been previously diagnosed with diabetes. In the population without diabetes, index distributions were not normal but skewed to the right. Distributional regression models that adjusted for age, gender, BMI, alcohol intake, smoking status, and physical activity confirmed that all indices were positively and independently associated with fasting glucose levels and negatively with heavy drinking. SD, MAGE, and CONGA1 were positively associated with aging, and MAG was negatively associated with BMI. None of the GVI studied were influenced by physical activity. Age-group-specific reference values are given for the indices.

Conclusions: This study yielded age-specific reference values for glucose variability indices in a general adult population. Significant increases were observed with aging. Heavy drinking of more than 140 g/week was associated with significant decreases in variability indices. No differences were found between males and females. These normative ranges provide a guide for clinical care, and may offer an alternative treatment target among persons with diabetes.

Keywords

continuous glucose monitoring, glucose variability, reference values

Glycemic variability (GV) is a physiologic phenomenon which refers to fluctuations in blood glucose (BG) levels over time. It can be described as within-day variability, with differences between fasting and postprandial BG values throughout a 24-hour period, and between-day variability.

GV is emerging as a measure of glycemic control, which may be a reliable predictor of complications. Results from a systematic literature review suggest that in type 2 diabetes, glucose variability is associated with development of microvascular complications.¹ Evidence is accumulating to indicate that high GV levels have deleterious effects beyond those of sustained chronic hyperglycemia, in terms of oxidative stress,

¹Clinical Epidemiology Unit, Hospital Clínico Universitario de Santiago, Santiago de Compostela, Spain

²Department of Statistics and Operations Research, Universidad de Santiago, Santiago de Compostela, Spain

³Department of Internal Medicine, Hospital Clínico Universitario de Santiago, Santiago de Compostela, Spain

⁴Primary Care Center of A-Estrada, Pontevedra, Spain

⁵Department of Endocrinology, Hospital de Corxos, Santiago de Compostela, Spain

Corresponding Author:

Francisco Gude, MD, PhD, Clinical Epidemiology Unit, Hospital Clínico Universitario de Santiago, Travesía da Choupana, s/n, 15706 Santiago de Compostela, Spain.

Email: francisco.gude.sampedro@sergas.es